

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS VON THROMBOZYTENAGGREGATIONSCHEMMUNG UND
ANTIKOAGULATION AUF DEN VERLAUF
GASTROINTESTINALER BLUTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Peter Albert Eser

2013

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS VON THROMBOZYTENAGGREGATIONSHemmUNG UND
ANTIkoAGULATION AUF DEN VERLAUF
GASTROINTESTINALER BLUTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Peter Albert Eser

2013

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Helmut Messmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Edgar Mayr
Tag der mündlichen Prüfung:	21.10.2013

gewidmet

meiner Frau Simone

meinen Söhnen Jakob und David

meinen Eltern Madonna und Albert

Nicht das Beginnen wird belohnt,
sondern einzig und allein das Durchhalten.

Katharina von Siena

Inhaltsverzeichnis

1. Gastrointestinale Blutungen und gerinnungshemmende Medikamente	11
1.1 Gastrointestinale Blutungen.....	11
1.1.1 Die obere gastrointestinale Blutung	11
1.1.2 Die mittlere gastrointestinale Blutung.....	18
1.1.3 Die untere gastrointestinale Blutung	21
1.1.4 Risiko-Scores bei der oberen gastrointestinalen Blutung.....	26
1.2 Gerinnungshemmende Medikamente	28
1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer	28
1.2.2 Antikoagulanzen (AK)	30
1.2.3 Sonstige NSAR und Cyclooxygenase-(COX)-2-Inhibitoren.....	33
1.2.4 TAH/AK und gastrointestinale Blutungen	33
1.2.5 Einsatz von TAH/AK nach GIB	33
1.3 Fragestellung.....	34
2. Material und Methoden	35
2.1 Studiendesign	35
2.2 Auswertung und statistische Tests	36
3. Ergebnisse.....	37
3.2 Epidemiologie der gastrointestinalen Blutungen	39
3.2.1 Alter.....	39
3.2.2 Geschlecht.....	40
3.2.3 Ambulant/nosokomial	41
3.2.4 Normalstation/Intensivstation	42
3.3 Blutungsquellen.....	43
3.3.1 Oberer Gastrointestinaltrakt.....	43
3.3.2 Mittlerer Gastrointestinaltrakt.....	45
3.3.3 Unterer Gastrointestinaltrakt.....	46
3.3.4 Die Häufigkeiten der verschiedenen Blutungsquellen	47

3.3.5	Blutungsquellen bei Patienten >80 Jahren.....	48
3.3.6	Blutungsquellen ambulant/nosokomial	49
3.3.7	Blutungsquellen bei Phenprocoumon-Einnahme	52
3.4	Blutungsverlauf	55
3.4.1	Forrest-Klassifikation	55
3.4.2	Blutungsscores bei der oberen gastrointestinalen Blutung	55
3.4.3	Hämoglobinwert bei Aufnahme	58
3.4.4	Transfusionsbedarf	58
3.4.5	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	59
3.4.6	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	61
3.4.7	Rezidive	62
3.4.8	Anzahl der Operationen	62
3.4.9	Todesfälle	63
3.5	Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation	67
3.5.1	Medikamente	67
3.5.2	Monotherapien	68
3.5.3	Kombinationstherapien	69
3.5.4	Indikation für TAH/AK	70
3.6	Komorbidität	70
3.6.1	Helicobacter pylori	70
3.6.2	Sonstige Begleiterkrankungen	71
3.6.3	Anzahl der Begleiterkrankungen je Patient	71
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	72
4.	Diskussion	73
4.1	Die Verteilung der Blutungen im Gastrointestinaltrakt	73
4.2	Einnahme von TAH/AK	73
4.3	Epidemiologie	74
4.3.1	Alter	74

4.3.2	Geschlecht.....	75
4.3.3	Ambulante und nosokomiale Blutungen	75
4.3.4	Normalstation und Intensivstation	76
4.4	Blutungsquellen.....	76
4.4.1	Oberer Gastrointestinaltrakt.....	76
4.4.2	Mittlerer Gastrointestinaltrakt.....	77
4.4.3	Unterer Gastrointestinaltrakt.....	77
4.4.4	Blutungsquellen bei älteren Patienten	78
4.4.5	Blutungsquellen bei ambulanten und nosokomialen Patienten	79
4.4.6	Blutungsquellen unter Therapie mit Phenprocoumon.....	80
4.5	Schweregrad der Blutungen.....	80
4.5.1	Risikoscores	80
4.5.2	Hämoglobinwert.....	82
4.5.3	Transfusionen.....	82
4.5.4	Intensivaufenthalt	83
4.5.5	Verweildauer im Krankenhaus	83
4.5.6	Rezidivblutungen	84
4.5.7	Operation	84
4.5.8	Mortalität	85
4.6	Einflussfaktoren auf den Verlauf einer Blutung	87
4.6.1	Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen.....	88
4.6.2	Helicobacter pylori.....	90
4.6.3	Begleiterkrankungen	90
4.7	Schlussfolgerung	90
4.8	Limitationen	91
5.	Anhang.....	93
5.1	Zusammenfassung.....	93
5.2	Abkürzungsverzeichnis	94

5.3	Literaturverzeichnis.....	97
5.4	Danksagung.....	115
5.5	Curriculum vitae.....	116
5.6	Erklärung an Eidesstatt.....	118

1. Gastrointestinale Blutungen und gerinnungshemmende Medikamente

1.1 Gastrointestinale Blutungen

Nachdem der Magen-Darm-Trakt durch den Fortschritt der Endoskopie mittlerweile vollständig zugänglich ist, werden gastrointestinale Blutungen (GIB) je nach Lage der Blutungsquelle in obere (OGIB; proximal des Treitzschen Bands), mittlere (MGIB; distal des Treitzschen Bands und proximal der Ileozökalklappe) und untere gastrointestinale Blutung (UGIB; distal der Ileozökalklappe) eingeteilt. Alternativ wird als Grenze zwischen OGIB und MGIB die Papilla Vateri herangezogen.^{1,2}

1.1.1 Die obere gastrointestinale Blutung

1.1.1.1 Epidemiologie

Die OGIB macht 70-80% aller GIB aus.¹ Die jährliche Inzidenz der OGIB ist regional unterschiedlich. Sie liegt zwischen 37 und 172 je 100000 Einwohner und hat in den letzten Jahren abgenommen.^{3,4} Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu und erreicht ihr Maximum bei Patienten über 75 Jahre (Erhöhung um Faktor sechs). Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Sozioökonomische Faktoren beeinflussen das Auftreten der OGIB, so dass sie in ärmeren Regionen doppelt so oft vorkommt wie in wohlhabenderen.⁴ Einerseits können die Blutungen aufgrund des Fortschritts auf dem Gebiet der Endoskopie, dem Einsatz von H₂-Rezeptor-Antagonisten (H₂RA) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und dem verbesserten Notfallmanagement besser therapiert werden. Andererseits wird die Bevölkerung immer älter, die Patienten haben immer mehr und immer schwerere Begleiterkrankungen und nehmen deshalb auch häufiger nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und Antikoagulanzen (AK) ein. Darauf mag zurückzuführen sein, dass weder die Rezidivrate (7-20%) noch die Mortalität (2-14%) wesentlich gesenkt werden konnten. Die Mortalität ist bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit nosokomialer Blutung am größten.^{3,5-9}

1.1.1.2 Klinik

Die Leitsymptome der OGIB sind Bluterbrechen (Hämatemesis) und Teerstuhl (Meläna), wobei letzterer auch bei einer MGIB oder proximalen UGIB auftreten kann.¹⁰ Gehen weniger als 100 ml Blut pro Tag verloren, kann der Stuhl aber auch normal aussehen. Man

spricht dann von der okkulten, nicht sichtbaren GIB.¹¹ 11% der Patienten mit rektalem Abgang von flüssigem Blut (Hämatochezie) haben eine OGIB.¹²

1.1.1.3 Blutungsquellen

1.1.1.3.1 Ulzera ventriculi et duodeni

Blutungen aus Ulzera des Magens und des Duodenums sind für 28-59% aller OGIB verantwortlich und damit deren häufigste Ursache überhaupt.¹³

Etwa die Hälfte aller Magengeschwüre und 80% der Duodenalgeschwüre sind mit einer *Helicobacter-pylori*-(HP)-Infektion assoziiert. HP ruft eine chronische Entzündung der Schleimhaut hervor, welche der Wegbereiter einer meist asymptomatisch verlaufenden, chronischen Gastritis ist. HP kann jedoch auch peptische Ulzera, Magenkarzinome und -Lymphome verursachen. Um letztere zu verhindern, kommt der Eradikation eine große Bedeutung zu.¹⁰

Der zweite ursächliche Faktor sind NSAR.¹⁰ Aufgrund ihrer vielfältigen Effekte (antipyretisch, antiphlogistisch und analgetisch) und der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) sind NSAR weltweit verbreitet. Sie verursachen sowohl über die lokale als auch über die systemische Wirkung Schädigungen der gastrointestinalen Schleimhaut. Ihre systemische Wirkung entfaltet sie über die Inhibition der mukosalen Cyclooxygenase, welche an der Herstellung von schleimhautschützendem Prostaglandin E2 beteiligt ist. Durch die Wirkung der NSAR wird der Schutz der Schleimhaut kompromittiert, weshalb sie den Angriffen von Magensäure und Verdauungsenzymen (insbesondere Pepsin) preisgegeben ist. Nur sehr selten ist, wie beim Zollinger-Ellison-Syndrom, die gesteigerte Säuresekretion allein die Ursache eines Ulkus.¹⁴⁻¹⁶ Die meisten Geschwüre verlaufen unkompliziert. Risikofaktoren für Komplikationen und Rezidive sind höheres Alter, Zustand nach Ulkusblutung, Steroidtherapie, Antikoagulation und eine Langzeit-Therapie mit NSAR. Eine häufige Komplikation bei Patienten, die wegen schwerer Erkrankungen hospitalisiert sind, ist die Stressulcusblutung. Die Mortalität dieser nosokomialen Blutungen übersteigt die der primären (ambulant erworbenen) OGIB (28% vs. 2-14%). Risikofaktoren sind maschinelle Beatmung und das Vorliegen einer Koagulopathie. Der Einsatz von PPI oder H2RA senkt das Risiko für die Entstehung von Stressulzera und NSAR-Läsionen.^{1, 17-22}

1.1.1.3.2 Varizen

Varizen von Magen und Ösophagus machen 14% der OGIB aus.¹⁰ 25-40% der Patienten mit einer Leberzirrhose erleiden eine Ösophagusvarizenblutung (ÖVB).²³ Die Mortalität der ÖVB hat von ehemals 40% auf mittlerweile 15-20% abgenommen.²⁴ Blutungen aus Magenvarizen sind seltener, verlaufen in der Regel aber schwerer als Ösophagusvarizen.²⁵ Risikofaktoren für die Entwicklung einer Varizenblutung sind Lokalisation, Durchmesser und Morphologie der Varizen sowie der Druck in der Varize und der Grad der Leberzirrhose. Aufgrund ihrer oberflächlichen Lage ist das Blutungsrisiko von Varizen im distalen Ösophagus und im Magenfundus am größten.²⁶⁻²⁸ Während 90% der NVOGIB spontan sistieren, geschieht dies bei varikösen Blutungen nur selten. Das Rezidivrisiko ist in den ersten sechs Wochen nach einer VOGIB am höchsten, das Maximum besteht in den ersten 72 Stunden.²⁸ 70% der Patienten mit einer ÖVB erleiden innerhalb eines Jahres nach dem Erstereignis ein Rezidiv, sofern keine Sekundärprophylaxe betrieben wird. Faktoren, die mit einem hohen Rezidivrisiko einhergehen, sind das Alter (über 60 Jahre), Vorliegen einer Niereninsuffizienz, große Varizen und ein niedriger initialer Hämoglobinwert (<8 g/dl).²⁹

1.1.1.3.3 Gastritis

Hämorrhagische Entzündungen der Magenschleimhaut sind für etwa 25% der OGIB verantwortlich. Ursachen sind Infektionen, NSAR, radioaktive Strahlung, Alkoholkonsum, portale Hypertension, physischer Stress und Durchblutungsstörungen im Rahmen schwerer Erkrankungen. Es kommt zur Funktionsstörung der schützenden Schleimhaut, wodurch die darunter liegenden Schichten der aggressiven Magensäure und den Verdauungsenzymen ausgeliefert sind. Makroskopisch sieht man in der Regel kleine oberflächliche Erosionen und Erytheme. In der Therapie kommen primär PPI und endoskopische Maßnahmen zum Einsatz. Sekundär muss die auslösende Ursache beseitigt werden.¹⁰

1.1.1.3.4 Ösophagitis

Die Ursachen für blutende Entzündungen des Ösophagus sind Reflux, Infektionen, thermische und chemische Noxen. Man findet Erytheme, Erosionen und Ulzera. Grundlage der Behandlung ist es, die primäre Ursache zu eliminieren.¹⁰

1.1.1.3.5 Mallory-Weiss-Risse

Mallory-Weiss-Risse sind länglich verlaufende Risse in der Schleimhaut des distalen Ösophagus und proximalen Magens, die erstmals 1929 von Mallory und Weiss beschrieben wurden. Sie entstehen durch raschen Anstieg des intraabdominellen Drucks, z. B. durch heftiges Erbrechen. Mallory-Weiss-Risse machen etwa 5% der OGIB aus.¹⁰ Risikofaktoren für ihre Entstehung sind Hiatushernien, chronischer Alkoholabusus und höheres Alter.^{30, 31} Die Bandbreite der Blutungen variiert zwischen kleinen, spontan sistierenden Blutungen und schweren, lebensbedrohlichen Blutungen.^{10, 32}

1.1.1.3.6 Tumoren

Benigne und maligne Tumoren sind für 4% der OGIB verantwortlich. Eine besondere Entität stellt das Magenkarzinom dar. Kennzeichnend für maligne Magengeschwüre sind ein unregelmäßiger Randwall, eine proximale Lage, eine große Ausdehnung, das Fehlen der Längsfalten und ein sichtbarer Tumor. Die Sensitivität dieser Kriterien und mindestens sieben Biopsien aus Ulkusgrund und Randwall beträgt 98%. Extranodale Lymphome (**m**ucosa-associated **l**ymphoid **t**issue; MALT-Lymphome) machen 5% der Magentumoren aus. Meist handelt es sich um B-Zell-Lymphome. Es gibt einen engen Zusammenhang zur Infektionen mit HP. In frühen Stadien sprechen Lymphome in 50-80% auf eine alleinige Behandlung der HP-Infektion an. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind mesenchymale Tumoren des Gastrointestinaltrakts, deren häufigste Lokalisation der Magen ist. Sie machen etwa 1% der primären Tumoren des Gastrointestinaltrakts aus und präsentieren sich häufig mit einer OGIB.¹⁰

1.1.1.3.7 GAVE-(Gastrische **a**ntrale **v**askuläre **E**ktasien)-Syndrom

Der sogenannte Wassermelonenmagen tritt meist bei älteren Frauen auf und geht oft mit einer Eisenmangelanämie durch den chronischen Blutverlust einher. Er ist mit Sklerodermie sowie chronischen Leber- und Nierenerkrankungen assoziiert. Histologisch sieht man erweiterte, gewundene Schleimhautkapillaren oder erweiterte submuköse Venen. Therapeutisch ist die Argon-Plasma-Koagulation (APC) wirkungsvoll.^{10, 33}

1.1.1.3.8 Angiodysplasien

2-5% der OGIB werden von Angiodysplasien verursacht, welche sich meistens im Magen befinden. Sie bestehen aus erweiterten (ca. 2-8 mm), gewundenen, dünnwandigen Blutgefäßen. Risikofaktoren für die Entstehung von und Blutungen aus Angiodysplasien sind Alter, chronische Niereninsuffizienz, Aortenklappenstenose, das CREST-Syndrom und genetische Erkrankungen. Die Therapie der Wahl ist die APC-Behandlung.¹⁰

1.1.1.4 Diagnostik und Therapie

1.1.1.4.1 Endoskopie

Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ist der Goldstandard in Diagnostik und Therapie der OGIB. Die frühzeitige, in den ersten 24 Stunden durchgeführte Endoskopie beeinflusst den Verlauf positiv, reduziert die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen und verkürzt die Krankenhausverweildauer. Es stehen drei endoskopische Therapieoptionen zur Verfügung: Haemoclips, Thermokoagulation und Injektion. Die Injektion von verdünntem Adrenalin allein führt im Vergleich mit den anderen Methoden nicht sicher zur endgültigen Blutstillung, weshalb empfohlen wird, sie mit einer weiteren Methode zu kombinieren. Die übrigen Methoden sind auch in Monotherapie erfolgreich.³⁴ Eine routinemäßige endoskopische Kontrolle nach erfolgter Blutstillung wird nicht empfohlen.³⁵

1.1.1.4.2 Angiografie

Wenn endoskopisch keine Blutstillung erreicht werden kann, ist die Angiografie mit Embolisation des blutenden Gefäßes eine Alternative zur Operation. Die Erfolgsrate liegt bei 52-98%.³⁴

1.1.1.4.3 Chirurgie

Bei einer endoskopisch nicht stillbaren OGIB bzw. bei hohem Risiko für eine Rezidivblutung sollte frühzeitig eine chirurgische Intervention erwogen werden. Aufgrund des Fortschritts der endoskopischen und radiologisch-interventionellen Therapien hat sich die Anzahl der chirurgischen Blutstillungen in den letzten Jahren dramatisch reduziert. Nur 2%

der Patienten mit Ulkusblutung benötigen eine chirurgische Therapie, wovon zwischen 10 und 30% perioperativ versterben. Ein Grund für das schlechte Outcome ist, dass Patienten mit OGIB oft sehr spät zur chirurgischen Versorgung vorgestellt werden. Das Outcome verbessert sich, wenn die Operation zügig, innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme stattfindet. Kommt es nach primär erfolgreicher endoskopischer Therapie zu einem Rezidiv, wird empfohlen, erneut zu endoskopieren. Bei einem zweiten Rezidiv sollte ein chirurgischer Eingriff aber dringend erwogen werden.³⁶

1.1.1.4.4 Medikamentöse Therapie

1.1.1.4.4.1 Protonenpumpeninhibitoren

Magensäure hemmt in vitro die Thrombozytenaggregation und begünstigt die Fibrinolyse. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) heben den pH-Wert des Magens und unterstützen damit die Blutgerinnung. Sie senken unabhängig von einer endoskopischen Therapie die Rezidiv- und OP-Rate. Eine Reduktion der Mortalität gelingt jedoch nur in Kombination mit der Endoskopie. Es wird beispielsweise eine initiale Bolusapplikation von 80 mg Omeprazol empfohlen, der eine kontinuierliche Infusion (8 mg/h) über 72 Stunden folgt. Die Patienten sollten nach erfolgreicher Therapie mit einer oralen PPI-Therapie entlassen werden. Die Dauer der Therapie orientiert sich an der Blutungsursache und Umständen, wie z.B. einer Dauertherapie mit NSAR. H2RA werden aufgrund der Studienlage für die akute OGIB nicht empfohlen.^{34, 37}

1.1.1.4.4.2 Eradikation von *Helicobacter pylori*

Patienten mit einer Ulkusblutung sollten auf *Helicobacter pylori* getestet werden. Ist der Test positiv, sollte der Patienten einer Eradikationstherapie unterzogen werden. Dies erfolgt mit zwei Antibiotika und einem PPI in doppelter Standarddosis für sieben Tage. Die Eradikation ist signifikant wirkungsvoller in der Rezidivprophylaxe einer Ulkusblutung als die PPI-Therapie allein. Fällt der Test in der Akutsituation negativ aus, sollte er später wiederholt werden. Alle Tests auf *Helicobacter pylori* haben in der akuten Blutung einen hohen positiv-prädiktiven, aber geringen negativ-prädiktiven Wert.^{38, 39}

1.1.1.4.5 Therapie der Varizenblutung

Als Erstmaßnahme wird die parenterale Applikation von Vasopressin, Somatostatin oder deren Analoga empfohlen. Sie führen zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, was eine Verminderung der Blutzufuhr zu den Varizen bewirkt. Die medikamentöse Therapie hat bei geringeren Nebenwirkungen eine ähnliche Erfolgsrate wie die Sklerosierungstherapie. Die definitive Therapie erfolgt endoskopisch. Sie hat eine Erfolgsrate von über 90%. Zur Verfügung stehen die Ligatur- und die Injektionstherapie. Methode der Wahl ist die Gummibandligatur der Varizen, da sie einfach und sicher in der Durchführung ist. Bei der Injektionstherapie werden sklerosierende Substanzen (z.B. 1-prozentiges Polydocanol) in oder neben die Varizen injiziert mit dem Ziel, die Blutzufuhr zu der blutenden Varize zu unterbinden. Die Injektionstherapie ist aber komplikationsreich. Die beiden endoskopischen Verfahren können auch kombiniert werden.²⁵

Auch die interventionelle Radiologie hat Ansätze zur Behandlung von Varizenblutungen hervorgebracht. Entweder verschließt man die entsprechenden Kollateralvenen interventionell oder man legt einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPSS) an, wodurch der Abfluss aus dem portalvenösen System verbessert und der Druck in der Varize gesenkt wird. Der Eingriff ist invasiv und birgt ein Risiko für hepatische Enzephalopathien. Die TIPSS-Anlage wird als ultima ratio für Hochrisikopatienten angesehen, bei denen die Standardtherapie versagt hat. Zwei Studien haben gezeigt, dass ein innerhalb von 24-48 Stunden nach Aufnahme angelegter TIPSS das Überleben dieser Patienten signifikant verbessert.²⁵

Sengstaken-Blakemore-Sonden sind mehrlumige Sonden mit zwei aufblasbaren Ballons, welche die Varizen mechanisch komprimieren. Ihre Effektivität liegt bei 60-90%. Das Risiko für Komplikationen wie Atemwegsobstruktionen oder Verletzungen von Ösophagus oder Magen ist mit 10-20% hoch, sodass die Methode lediglich bei fehlendem Erfolg der primären Therapie zur Überbrückung eingesetzt wird.²⁵

Die chirurgische Therapie ist heute nahezu bedeutungslos. Der Druck im Pfortadersystem wird durch die Anlage von venösen Shunts gesenkt. Ein großes Problem stellen das hohe perioperative Risiko und das hohe Risiko für hepatische Enzephalopathien dar.²⁵

1.1.2 Die mittlere gastrointestinale Blutung

1.1.2.1 Epidemiologie

Als obskur bezeichnet man okkulte (nicht sichtbare) oder overte (sichtbare) Blutungen, deren Ursache mittels ÖGD und Koloskopie nicht gefunden werden kann.^{2, 40} Sie machen etwa 5% aller gastrointestinalen Blutungen aus, deren Blutungsquelle meist im Dünndarm lokalisiert ist.⁴¹ Häufig werden aber auch Blutungsquellen im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt primär übersehen.⁴²

1.1.2.2 Klinik

Die overte MGIB führt zu Teerstuhl (proximaler Dünndarm) oder Hämatochezie (distaler Dünndarm). Bei einem Blutverlust von weniger als 100 ml/Tag sieht der Stuhl normal aus. Eine Eisenmangelanämie oder ein positiver Hämokkult-Test lenken den Verdacht auf einen gastrointestinalen Blutverlust.¹¹

1.1.2.3 Blutungsquellen

Angiodysplasien (29%) und M. Crohn (6%) sind die häufigsten Blutungsquellen der MGIB.⁴⁰ Eine weitere wichtige Entität stellt die NSAR-Enteropathie dar, deren morphologisches Korrelat Erosionen, Ulzera und Strikturen sind. Weitere Ursachen für Blutungen im Dünndarm sind Tumoren, Meckel-Divertikel, Bestrahlungs-assoziierte Enteropathien, Dieulafoy-Läsionen und Varizen.⁴³ Eine wichtige Rolle in der Genese von Dünndarmläsionen bei Einnahme von NSAR spielen gramnegative Keime. Sie dringen in die geschädigte Schleimhaut ein und bewirken über eine Aktivierung des Toll-like-Rezeptor-4 die Bildung entzündlicher Läsionen.⁴⁴

1.1.2.4 Diagnostik und Therapie

Bei Verdacht auf eine MGIB sollten zunächst eine ÖGD und Ileokoloskopie von einem qualifizierten Untersucher durchgeführt werden. In 20% der Fälle wird allein durch die Wiederholung dieser Untersuchungen eine Blutungsquelle gefunden, die primär übersehen worden war.^{42, 45}

1.1.2.4.1 Kapselendoskopie

Wird keine Blutungsquelle gefunden, sollte so früh wie möglich eine Kapselendoskopie erfolgen. Sie vermag den gesamten Dünndarm zu beurteilen und hat sich als Standardmethode der Dünndarmdiagnostik etabliert. Ihre Sensitivität beträgt 89%, die Spezifität 95%.⁴⁰ Strenge Indikationsstellung und Selektion der Patienten spielen eine wichtige Rolle. Die größte diagnostische Ausbeute kann bei einer aktiven Blutung bzw. möglichst zeitnah (<48 Stunden) nach einer aktiven Blutung erzielt werden.⁴⁰ Nachteile sind die fehlenden Möglichkeiten zur Biopsie und Therapie.⁴⁶ Die wichtigste Kontraindikation sind intestinale Stenosen, weshalb diese im Vorfeld ausgeschlossen werden müssen. Keine der üblichen Methoden kann eine relevante Stenose vollständig ausschließen, weshalb es sinnvoll ist, einen Passageversuch mit einer Pilotkapsel (sogenannte Patency-Kapsel) zu machen, die sich im Fall des Steckenbleibens auflöst. Risikofaktoren für ein Steckenbleiben der Kapsel sind dauerhafte NSAR-Einnahme, abdominelle Bestrahlungen, M. Crohn und bauchchirurgische Eingriffe im Vorfeld.⁴⁰ Das Risiko für eine Kapselretention liegt bei 1,4%.⁴⁷ Schrittmacher und implantierte Defibrillatoren gelten formal als Kontraindikationen, wenn auch bisher keine gefährlichen Interferenzen nachgewiesen wurden.⁴⁸ Ebenfalls kontraindiziert ist die Kapselendoskopie in der Schwangerschaft. Bei Schluckstörungen kann die Kapsel endoskopisch in Magen oder Duodenum platziert werden.²

1.1.2.4.2 Push-Enteroskopie

Mithilfe der Push-Enteroskopie kann ohne die Verwendung eines Ballons von oral her das proximale Jejunum erreicht werden. Die diagnostische Ausbeute liegt bei 44%. Die Methode erlaubt sowohl die Entnahme von Biopsien als auch lokale therapeutische Maßnahmen. Die Push-Enteroskopie bewirkt einen reduzierten Transfusionsbedarf. Die Kapselendoskopie ist der Push-Enteroskopie mit einer diagnostischen Ausbeute von bis zu 88% überlegen. Bei der overtren Blutung sollte der Push-Enteroskopie jedoch der Vorzug gegeben werden.^{2, 49, 50}

1.1.2.4.3 Ballon-Enteroskopie (BE)

Die Doppelballonenteroskopie (DBE) oder Singleballonenteroskopie (SBE) ergänzen die Kapselendoskopie. Mit einer oralen BE bzw. mit der Kombination von einer oralen mit

einer analen Untersuchung kann ebenfalls der gesamte Dünndarm eingesehen werden, wobei bei der BE biopsiert und therapiert (erfolgreich in 43-84%) werden kann. In etwa 58% der Fälle kann der gesamte Dünndarm allein mit einer oralen DBE eingesehen werden.⁵¹ Bei vergleichbarer diagnostischer Aussagekraft (Kapselendoskopie 60% vs. DBE 43-81%), aber einfacherer Durchführbarkeit sollte zur Diagnostik primär die Kapselendoskopie eingesetzt werden.² Die komplette Enteroskopie scheint der Kapselendoskopie aber überlegen zu sein (88% vs. 46%). Die Kombination beider Untersuchungen erreicht bei der obskuroverten Blutung eine diagnostische Ausbeute von 95%. Bei der obskur-okkulten Blutung liegt sie bei 71%, bei nicht mehr aktiver Blutung nur noch bei 14%.^{40, 52} Die BE ist der Push-Enteroskopie im Hinblick auf die diagnostische Ausbeute überlegen (63% vs. 44%).⁴⁹

1.1.2.4.4 Explorative Laparotomie

Die explorative Laparotomie ggf. in Kombination mit einer intraoperativen Endoskopie stellt eine ultima ratio dar, falls alle vorher genannten Methoden keinen Erfolg bringen. Die diagnostische Ausbeute liegt bei 58-82%.^{43, 53}

1.1.3 Die untere gastrointestinale Blutung

1.1.3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der UGIB liegt bei 20,5 bis 27 /100000 Patienten/Jahr, sie macht 10-20% aller gastrointestinalen Blutungen aus.^{54, 55} Sie tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf, die Inzidenz nimmt altersabhängig zu, vom 3. bis zum 9. Lebensjahrzehnt um den Faktor 200. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und der Entwicklung von UGIB, vor allem Divertikelblutungen.⁵⁵

1.1.3.2 Klinik

Das Leitsymptom der UGIB ist die Hämatochezie. Dunkelrotes Blut stammt in der Regel aus dem proximalen Kolon, hellrotes Blut aus dem distalen. In 11% der Fälle wird im Rahmen einer fulminanten OGIB peranal Abgang hellroten Blutes beobachtet. Patienten mit UGIB entwickeln seltener einen Schock (19% vs. 35%), benötigen seltener Transfusionen (36% vs. 64%) und weisen höhere Hämoglobinkonzentrationen auf als Patienten mit OGIB. Der Schweregrad variiert jedoch stark. Etwa die Hälfte der Patienten präsentiert sich mit einer kreislaufwirksamen Blutung, in 80% der Fälle sistiert die Blutung spontan. Die Mortalität der UGIB beträgt 2,4%, bei nosokomial aufgetretener Blutung erhöht sie sich drastisch auf 23,1%. Folgende Parameter weisen auf eine schwere UGIB hin: hämodynamische Instabilität (systolischer Blutdruck < 100 mmHg, Herzfrequenz >100/Minute), eine aktive, starke rektale Blutung und ein initialer Hämatokrit <35%.⁵⁵

1.1.3.3 Blutungsquellen

1.1.3.3.1 Divertikel

Divertikel sind für 17-40% der UGIB verantwortlich. Die meisten Divertikel findet man im linken Hemikolon. Die Blutung entsteht durch die Arrosion eines in der Divertikelwand gelegenen Blutgefäßes. Problematisch ist, dass Divertikel häufig zur Blutungsursache erklärt werden, wenn die Koloskopie keine anderweitige Blutungsquelle zu Tage fördert. 80% der Divertikelblutungen sistieren spontan. Das Rezidivrisiko beträgt 25% nach vier Jahren. Weil die Hälfte der Patienten mit einem Rezidiv auch ein drittes Mal bluten, wird empfohlen, nach dem ersten Rezidiv eine chirurgische Resektion durchzuführen.⁵⁵ Diese Option muss auch bei anhaltender hämodynamischer Instabilität bzw. anhaltendem Trans-

fusionsbedarf erwogen werden.⁵⁶ Konnte die Blutungsquelle endoskopisch dargestellt werden, wird nur das betroffene Segment reseziert. Das Risiko einer Rezidivblutung beträgt dann 4%.⁵⁷

1.1.3.3.2 Angiodysplasien, Varizen und Ulkus Dieulafoy

Angiodysplasien (arteriovenöse Malformationen, vaskuläre Ektasien, Angiome) sind für bis zu 30% der UGIB verantwortlich und betreffen hauptsächlich ältere Patienten.^{55, 56} Die Blutung tritt nur in etwa 15% als massive akute Blutung auf, in der Regel subakut und intermittierend mit einer Rezidivrate von 25%. In 90% sistieren sie spontan. Es gibt eine Assoziation zu Aortenklappenstenosen.⁵⁶ Nach Bestrahlung von Tumoren des kleinen Beckens (z.B. Rektum, Prostata, Uterus, Ovarien) kommt es bei 4-13% zu Blutungen aus multiplen mukosalen Angiektasien des Rektums.⁵⁵

Rektale Varizenblutungen kommen bei der portalen Hypertonie vor, da auch hier portokavale Anastomosen liegen. Sie sind selten, in der Regel aber heftig.^{55, 56}

Ein Ulkus Dieulafoy ist eine seltene, häufiger den oberen Gastrointestinaltrakt betreffende Läsion, die jedoch gelegentlich auch im Kolon zu schweren Blutungen führen kann. Schon kleine Schleimhautdefekte mit Gefäßarrosionen können zu spritzenden Blutungen führen.⁵⁵

1.1.3.3.3 Entzündung und Ischämie

In 9-21% sind Kolitiden verschiedensten Ursprungs die Ursache einer UGIB. Die Ursache kann eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung sein, eine Infektion oder die Einnahme von NSAR. Die Blutungen sind meistens diffus und selbstlimitierend.⁵⁵

NSAR-assoziierte Läsionen sind oft schwer von sonstigen Kolitiden zu unterscheiden und benötigen in der Regel keine Intervention.⁵⁵

Eine Colitis ulcerosa ist in 2-8% der UGIB die Blutungsquelle. 0,1% der Patienten mit Colitis ulcerosa und 1,2% der Patienten mit M. Crohn werden wegen starker Blutungen in die Klinik aufgenommen, die aber in 50% der Fälle spontan sistieren, allerdings bei einer Rezidivrate von 35%.⁵⁵

Ischämische Läsionen des Kolons führen häufig zu Hämatochezie, sind selbstlimitierend und selten kreislaufwirksam. Sie sind oft mit starken Bauchschmerzen und einer Leukozytose vergesellschaftet.^{55, 56}

1.1.3.3.4 Tumoren

Karzinome machen 2-9% der Ursachen von UGIB aus. Die Blutung entsteht durch Erosionen auf der Oberfläche des Tumors. Therapie der Wahl sind die Laser- und die APC-Therapie.⁵⁵

Bei 5-11% der Patienten sind Kolonpolypen die Blutungsursache, wobei Polypen mit einer Größe über 1 cm häufiger bluten. Am häufigsten kommt es bei gutartigen Polypen zu Nachblutungen nach Polypektomie. Sie können noch in einem Abstand von bis zu zwei Wochen auftreten.⁵⁵

1.1.3.3.5 Anorektale Blutungen

In 4-10% der UGIB liegt die Ursache im Bereich des Anorektums, in 2-9% sind es Hämorrhoiden. Die Blutungen sind nur geringfügig, nicht anhaltend und mit der Defäkation assoziiert.^{55, 56}

1.1.3.4 Diagnostik und Therapie

Die digitale rektale Untersuchung wird bei allen Patienten mit UGIB empfohlen. In einer Studie konnten 40% der proktoskopisch gesicherten Rektumkarzinome mit dem Finger getastet werden. Allerdings sollte trotz eines positiven Ergebnisses nicht auf die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms verzichtet werden.⁵⁸

1.1.3.4.1 Endoskopie

Die Koloskopie ist der Goldstandard in der Diagnostik der UGIB. Komplikationen treten in 1 von 1000 Fällen auf, meist sind sie kardiopulmonaler Natur und auf die Sedierung

oder vasovagale Ereignisse zurückzuführen. Perforationen kommen selbst bei Notfalluntersuchungen selten vor.⁵⁵

Der instabile Patient sollte primär stabilisiert werden und zuerst eine ÖGD bekommen, um eine OGIB auszuschließen, insbesondere wenn peptische Ulzera oder eine portale Hypertonie bekannt sind.⁵⁵

Die Ziele der Notfallendoskopie (12-24 Stunden nach Aufnahme im Krankenhaus) sind, die Blutungsquelle zu finden, das Rezidivrisiko des Patienten einzuschätzen und die Möglichkeit für eine endoskopische Therapie zu überprüfen. Die diagnostische Ausbeute der Notfallkoloskopie liegt bei 89-97% und ist mit einer signifikant kürzeren Verweildauer im Krankenhaus verbunden. Aktive Blutungen, Gefäßstümpfe und anhaftende Blutkoagel bedeuten ein hohes Risiko für Rezidivblutungen.⁵⁵

Endoskopische Interventionen sind mittlerweile in der Therapie der UGIB etabliert. Es existieren thermokoagulatorische und mechanische Techniken.⁵⁵

Die thermokoagulatorischen Verfahren übertragen Hitze in das Gewebe. Dies geschieht mithilfe von Strom, direkter Hitze oder Laser. Sie bewirken durch Gewebsödem, Koagulation der Gewebsproteine und Vasokonstriktion eine Blutstillung. Die Eindringtiefe liegt zwischen 0,2 und 6 mm. Da sie jedoch schwer abzuschätzen ist, besteht ein, vor allem im rechten Hemikolon mit seiner dünnen Wand, nicht zu vernachlässigendes Perforationsrisiko.

Die Injektionstherapie ist eine kostengünstige und einfache Methode der Blutstillung. Mit einer Nadel wird verdünntes Adrenalin (1:100000) in das Gewebe um die Blutung herum injiziert. Die Blutstillung wird zum einen durch die katecholaminvermittelte Vasokonstriktion als auch durch die mechanische Kompression der Blutgefäße durch das Flüssigkeitspolster herbeigeführt. Variköse Blutungen können durch intravasale Injektion von Cyanoacrylaten zum Stillstand gebracht werden.

Metallclips erlauben einen definitiven und sicheren Verschluss blutender Gefäße. Sie sind der Injektionstherapie klar überlegen. Die Hämorrhoidenligatur ist eine etablierte, einfach durchzuführende und kostengünstige Therapie.⁵⁵

1.1.3.4.2 Nuklearmedizin

Die Szintigrafie kann Blutungen mit einer Intensität von 0,1 ml/min darstellen. Sie ist sensibler als die Angiografie, aber weniger spezifisch. Als Tracersubstanz werden mit ⁹⁹Technetium (Tc) markierte Erythrozyten verwendet. Nach der Injektion werden stündlich Aufnahmen des Abdomens gemacht. Je früher eine Blutung gesehen wird, desto verlässlicher ist die Lokalisation. Generell ist die Genauigkeit der Lokalisation die Schwachstelle der Methode. Sie liegt durchschnittlich bei 78%. Da der Tracer bis zu 24 Stunden im Körper bleibt, sind auch intermittierende Blutungen gut nachweisbar. Im klinischen Alltag kommt die Methode nur noch selten vor.⁵⁵

1.1.3.4.3 Radiologie

Die Angiografie kann Blutungen mit einer Intensität von 0,5-1 ml/min sichtbar machen. Ihre Spezifität erreicht 100%, die Sensitivität wird mit 30-47% angegeben. Venöse Blutungen können so gut wie nie dargestellt werden. Die diagnostische Ausbeute der Angiografie liegt bei 27-77%. Die Blutung kann genau lokalisiert und interventionell behandelt werden. Die Komplikationsrate ist mit 9,3% aber relativ hoch und reicht vom Hämatom in der Leiste bis zum ischämischen Schlaganfall. Die Angiografie ist eine Option, wenn eine Endoskopie bei massiver Blutung nicht möglich ist oder die Blutungsquelle trotz mehrfacher Endoskopien nicht identifiziert werden kann.⁵⁵

1.1.4 Risiko-Scores bei der oberen gastrointestinalen Blutung

1.1.4.1 Rockall-Score (RS)

Parameter	Punkte
Alter	
<60	0
60-79	1
≥80	2
Schock	
kein Schock	0
Puls >100/min	1
Blutdruck <100 mmHg	2
Begleiterkrankungen	
keine	0
kardial	2
Renal, Hepatisch, metastasierter Tumor	3
Endoskopische Diagnose	
Keine Blutungsquelle oder Mallory-Weiss-Riss	0
alle anderen Blutungsquellen	2
Gastrointestinaler Tumor	3
Blutungsstigmata	
kein Blut	0
Zeichen der aktiven oder abgelaufenen Blutung	2

Tabelle 1: Rockall-Score⁵⁹

Alter, Kreislaufschock, Begleiterkrankungen, die endoskopische Diagnose, Zeichen der abgelaufenen Blutung und eine Rezidivblutung sind unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im Rahmen einer OGIB. Mithilfe dieses numerischen Scores kann das Mortalitätsrisiko für Patienten mit OGIB zuverlässig berechnet werden. Ist der Score 0 oder 1, beträgt die Mortalität 0%. Sie steigt dann mit zunehmender Punktzahl auf 41,1% bei 8 oder mehr Punkten an. Je mehr Punkte ein Patient erreicht, desto höher ist auch das Risiko für eine Rezidivblutung (4,9%– 41,8%).⁵⁹ Durch Anwendung des Rockall-Scores kann die Krankenhausverweildauer signifikant verkürzt werden, da Patienten mit einem geringen Risiko identifiziert und rascher entlassen werden können.^{34, 60}

1.1.4.2 Glasgow-Blatchford-Score (GBS)

Hämoglobinwert, Serum-Harnstoff, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Auftreten von Synkope und Teerstuhl, Vorliegen von Lebererkrankungen oder einer Herzinsuffizienz sind Parameter, die im GBS erfasst werden. Er vermag Patienten mit geringem bzw. ho-

hem Risiko für eine interventionsbedürftige OGIB zu identifizieren. Eine niedrige Punktzahl korreliert sehr gut mit einem niedrigen Risiko, sodass auch dieser Score in der Lage ist, Patienten zu identifizieren, die für eine ambulante Behandlung geeignet sind.^{61, 62}

Parameter	Punkte
Harnstoff im Serum (mmol/l)	
≥6,5 <8,0	2
≥8,0 <10,0	3
≥10,0 <25,0	4
≥25	6
Hämoglobin (g/L), Männer	
≥12.0 <13.0	1
≥10.0 <12.0	3
<10.0	6
Hämoglobin (g/L), Frauen	
≥10.0 <12.0	1
<10.0	6
Systolischer Blutdruck (mmHg)	
100–109	1
90–99	2
<90	3
Puls ≥100 (per min)	1
Meläna	1
Synkope	2
Lebererkrankung	2
Herzinsuffizienz	2

Tabelle 2: Glasgow-Blatchford-Score⁶¹

1.2 Gerinnungshemmende Medikamente

Aufgrund der steigenden Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen, nehmen immer mehr Menschen gerinnungshemmende Substanzen ein.

1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle beim Wachstum arterieller Thrombosen. Sie sind daher die wichtigsten Angriffspunkte in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms. Es wird empfohlen, thrombozytenaggregationshemmende Substanzen so früh wie möglich zu verabreichen. Zur Verfügung stehen Acetylsalicylsäure (ASS), Thienopyridine, Ticagrelor und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten. Es hat sich gezeigt, dass der gleichzeitige Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und Antikoagulanzen (AK) wirksamer ist als nur eine Substanz allein.⁶³

1.2.1.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Die Plasmahalbwertszeit von ASS beträgt nur 15-20 Minuten, seine Wirkung auf die Thrombozytenfunktion ist dennoch irreversibel. Bereits durch niedrige Dosen von 30 mg wird die Cyclooxygenase (COX-1) gehemmt, was im Thrombozyten die Bildung von Thromboxan A₂ verhindert. Das proatherogene Thromboxan A₂ induziert eine irreversible Plättchenaggregation, außerdem eine Vasokonstriktion und die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur. ASS stört diesen Prozess und somit die Thrombozytenaggregation irreversibel. Die Wirkung wird erst durch die Bildung neuer Thrombozyten aufgehoben.⁶⁴ ASS reduziert sowohl die Inzidenz eines erneuten Myokardinfarkts als auch das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom. Empfohlen werden 150-300 mg ASS als initiale Dosis. Die Erhaltungsdosis beträgt 75-100 mg am Tag. Höhere Dosen haben bei höherem Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen keine bessere Wirksamkeit. Bei 1% der Patienten muss ASS aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen abgesetzt werden.⁶³ ASS führt zu einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für Ulkusblutungen, wobei auch das Risiko für eine UGIB erhöht ist.^{65, 66} Oberhalb einer Dosis von 325 mg überwiegt die entzündungs- und schmerzhemmende Wirkung, darunter die antithrombotische Wirkung. Häufig treten Verletzungen der gastrointestinalen Schleimhaut und Blu-

tungskomplikationen auf. Bei manchen Patienten scheint die schützende Wirkung von ASS für das Herz-Kreislauf-System durch die gastrointestinalen Komplikationen wieder aufgehoben zu werden. Das Absetzen von ASS im Rahmen einer Blutung wiederum begünstigt das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Risikofaktoren, die das Auftreten von OGIB bei Einnahme von ASS begünstigen, sind: hohes Alter, männliches Geschlecht, ein Ulkus in der Anamnese sowie eine Begleitmedikation mit NSAR, COX-2-Inhibitoren, Kortikosteroiden oder anderen gerinnungshemmenden Substanzen.⁶⁷

ASS ist weniger toxisch für die gastrointestinale Schleimhaut als andere NSAR, weil es keinen enterohepatischen Kreislauf durchläuft.⁶⁸ Durch die magensaftresistente Ummantelung wurde zwar die gastrale Verträglichkeit verbessert, womöglich aber die Schädlichkeit für die distale Dünndarmschleimhaut erhöht.⁶⁹ Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und dem Risiko für Divertikelblutungen.⁷⁰ Die Fortsetzung der Therapie mit ASS bei Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen nach akuter Ulkusblutung steigert zwar das Risiko für eine erneute Blutung (10,5% vs. 5,5% in der Placebo-Gruppe). Eine längere Unterbrechung der Therapie mit ASS bringt aber eine erhöhte Mortalität (1,6% mit ASS vs. 10,6% mit Placebo) mit sich.⁷¹

1.2.1.2 Thienopyridine

Clopidogrel und Prasugrel gehören zur Gruppe der Thienopyridine. Es sind Prodrugs, die in der Leber aktiviert werden und irreversibel an den P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten binden. Dies verhindert die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an den P2Y₁₂-Rezeptor und stört wirkungsvoll die Thrombozytenaggregation. Bei koronarer Herzerkrankung (KHK) und akutem Koronarsyndrom reduziert die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse besser als ASS allein (9,3% vs. 11,4%; CURE-Studie). Zudem werden unter der dualen Thrombozytenaggregationshemmung weniger Stentthrombosen beobachtet. Nach Implantation eines unbeschichteten Metallstents wird die Einnahme von Clopidogrel für mindestens einen Monat, nach Implantation eines beschichteten Stents für mindestens zwölf Monate empfohlen.

Es wurde eine Zunahme von Blutungsereignissen unter Clopidogrel beobachtet (3,7% vs. 2,7%), jedoch ohne Zunahme von lebensbedrohlichen Blutungen. Der Nutzen von Clopidogrel überwiegt das Blutungsrisiko. Die initiale Gabe von 600 mg ist effektiver als 300

mg. PPI, allen voran Omeprazol, stören im Laborversuch über eine Hemmung von CYP2C19 die Inhibition der Plättchenaggregation durch Clopidogrel. Bisher wurde aber keine Zunahme ischämischer Ereignisse bei Kombination von Clopidogrel und PPI beobachtet. Die Anzahl von OGIB hat aber abgenommen.⁶³ Clopidogrel wird, gastrointestinale Komplikationen betreffend, als sicheres Medikament angesehen. Das Risiko eines Blutungsrezidivs ist unter Clopidogrel aber höher als unter ASS in Kombination mit einem PPI (13,6-8,6% vs. 0-0,7%). Patienten mit einer OGIB unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung sollten PPI erhalten.^{34, 72, 73} Clopidogrel verursacht bei Patienten mit manifester KHK weniger GIB als ASS (2,0% vs. 2,7%), während es das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse ebenso gut senkt (5,3% vs. 5,8%), und kann alternativ zu ASS eingesetzt werden, wenn dieses von Patienten nicht vertragen wird.^{74, 75}

1.2.2 Antikoagulanzen (AK)

1.2.2.1 Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

VKA sind seit über 50 Jahren der Standard in der oralen Antikoagulation. Weltweit wird Warfarin am häufigsten eingesetzt, in Deutschland ist Phenprocoumon (Marcumar®) das bekannteste Medikament. Der Nutzen der VKA ist für zahlreiche Indikationen erwiesen. So etwa für die Primär- und Sekundärprävention der venösen Thrombembolie, zur Prävention systemischer Embolien bei Patienten mit künstlichen Herzklappen oder Vorhofflimmern und zur Prävention von ischämischen Schlaganfällen. Probleme beim Einsatz von VKA sind die geringe therapeutische Breite, die großen Unterschiede im Ansprechen auf die Dosis, die Interaktionen mit Nahrungs- und Arzneimitteln, die schwer standardisierbaren Laborkontrollen und die oft mangelhafte Patientencompliance. VKA werden überwiegend im proximalen Dünndarm resorbiert und im Blut größtenteils an Albumin gebunden. Nur die freien VKA sind biologisch aktiv. Der Wirkstoff wird in der Leber durch das Cytochrom-P-450 2C9 (CYP2C9) metabolisiert, die Endprodukte werden über die Niere ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit liegt für Warfarin bei 36-42 Stunden und für Phenprocoumon bei 3-5 Tagen. VKA sind plazentagängig und daher in der Schwangerschaft kontraindiziert. VKA hemmen die Vitamin-K-abhängige Gamma-Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber, welche funktionsuntüchtige oder eingeschränkt funktionstüchtige Gerinnungsfaktoren herstellt. Desweiteren wird die Vitamin-K-abhängige Gamma-Carboxylierung von Protein C und S behindert, was in den ersten Tagen der Therapie mit VKA eine prothrombotische Wirkung im Vor-

dergrund stehen lässt. Bis eine ausreichende Hemmung der Blutgerinnung vorliegt, muss eine überlappende Antikoagulation mit einem anderen Medikament durchgeführt werden.⁷⁶⁻⁷⁸

An der Metabolisierung von VKA sind im Wesentlichen die Enzyme CYP2C9 und der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex-1 (VKORC1) beteiligt. Durch Interaktion mit diesen Enzymen entstehen Abschwächungen oder Verstärkungen der Wirkung. VKA sind sehr anfällig für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln und genetische Polymorphismen der beiden Enzyme.^{79, 80} Etwa ein Drittel der Patienten, die unter einer Therapie mit VKA stehen, nehmen gleichzeitig ein Medikament ein, das mit VKA interagiert.⁸¹

Antibiotika und Protonenpumpeninhibitoren führen zu einer Verstärkung der Antikoagulation mit erhöhtem Blutungsrisiko.⁸² Die gleichzeitige Einnahme von TAH oder NSAR erhöht ebenfalls das Risiko für gastrointestinale Blutungen.⁸³ Das Risiko für gastrointestinale Blutungen bei Kombination von VKA mit niedrigdosiertem ASS, NSAR oder COX-2-Hemmern ist höher als unter den einzelnen Medikamenten in Monotherapie.^{84, 85}

Das Blutungsrisiko hängt vom Grad der Antikoagulation und dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren ab. Solche Risikofaktoren sind: hohes Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Alkoholkonsum, Erkrankungen von Leber und Niere, Anämie, Incompliance, Zustand nach Schlaganfall, bekannte Blutungsquellen, zusätzlicher Gerinnungsdefekt, begleitende Einnahme von NSAR, TAH, Antibiotika, Amiodaron, CSE-Hemmern oder Fibraten, INR >3, INR vor Behandlung >1,2 und Zustand nach schwerer Blutung unter VKA (bei INR im Zielbereich).⁸⁶⁻⁸⁸

Liegt die INR ≥ 5 , erhöht sich das Blutungsrisiko drastisch, sodass eine überschießende Antikoagulation unter allen Umständen vermieden werden muss.⁸⁹ Das individuelle Blutungsrisiko kann mithilfe von Risikoscores geschätzt werden.^{90, 91}

1.2.2.2 Unfraktioniertes Heparin (UFH)

UFH ist ein direkter Thrombininhibitor. Es bindet an Antithrombin III (AT III) und verstärkt dessen gerinnungshemmende Wirkung um ein Vielfaches. AT III inhibiert vor allem Thrombin und Faktor Xa, in geringem Maße auch die Faktoren XIIa, XIa und IXa. UFH ist nicht plazentagängig und wird deshalb auch in der Schwangerschaft eingesetzt. UFH hat

eine geringe therapeutische Breite und die variable Dosis-Wirkungs-Beziehung macht engmaschige Laboruntersuchungen erforderlich.⁹² Von 6500 Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt, die UFH in therapeutischer Dosis erhalten hatten, landeten nur 34% im therapeutischen Bereich. Von den übrigen 66% lagen 13% deutlich zu niedrig, 16% deutlich zu hoch.⁹³ Bei jedem Patienten, der UFH erhält, muss die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) gemessen werden. Dies sollte vor der ersten Gabe von UFH, vier bis sechs Stunden danach und vier bis sechs Stunden nach jeder Dosis-Änderung erfolgen. Die individuell erforderliche Dosis muss titriert werden.^{94, 95} Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine gefürchtete, weil potentiell letale Komplikation. Um eine HIT rechtzeitig zu erkennen, werden regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenzahl empfohlen.⁹⁶ Die wichtigsten Nebenwirkungen von UFH sind Blutungen, Thrombozytopenie und Osteoporose. Ein Zusammenhang zwischen einer zu stark erhöhten aPTT und Blutungen besteht nicht sicher. Blutungen traten bei 5,5% der heparinisierten Patienten auf. Der Zusammenhang mit klinischen Risikofaktoren (z. B. ein peptisches Ulkus, Alter >65, weibliches Geschlecht) war stärker als der Zusammenhang mit einer supratherapeutischen aPTT.^{97, 98}

1.2.2.3 Niedermolekulares Heparin (NMH)

Das mittlere Molekulargewicht von NMH liegt bei 4000-5000 Dalton. Zum Vergleich beträgt das mittlere Molekulargewicht von UFH etwa 15000 Dalton. NMH bewirkt wie UFH eine Inhibition von Faktor Xa, ohne jedoch einen vergleichbaren Effekt auf Thrombin zu haben, weshalb sie auch keine Verlängerung der aPTT bewirken. NMH ist genauso wirksam wie UFH. Die Vorteile von NMH sind die hohe Bioverfügbarkeit bei subkutaner Injektion, die länger anhaltende Wirkung und die Verabreichung einer fixen, gewichtsadaptierten Dosis.⁹² Eine Kontrolle der Wirkung durch Messung der Anti-Xa-Aktivität wird nur bei Schwangeren empfohlen. Die Gefahr einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist deutlich geringer als bei UFH (0 vs. 2,7%).⁹⁹ Während UFH durch die Gabe von Protamin antagonisiert werden kann, ist dies bei NMH nur eingeschränkt möglich. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten mit niedrigem Gewicht (<45 kg), übergewichtigen Patienten und Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion notwendig. Hier sollte auch die Anti-Xa-Aktivität überwacht werden.⁹² Das Risiko für eine venöse Thromboembolie, als auch das Blutungsrisiko unter NMH steigen mit sinkender Nierenfunktion. Allerdings übersteigt das Risiko für eine fatale Lungenembolie das Risiko für eine fatale Blu-

tung, weshalb gerade bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz auf eine wirkungsvolle Antikoagulation zu achten ist.^{100, 101}

1.2.3 Sonstige NSAR und Cyclooxygenase-(COX)-2-Inhibitoren

Wenn es unter einer Dauermedikation mit NSAR zu einer OGIB kommt, sollte das NSAR abgesetzt werden. Zunächst muss die Indikation für das Medikament kritisch überprüft werden, wenn möglich sollte es durch einen COX-2-Inhibitor in Kombination mit einem PPI ersetzt werden oder, falls für COX-2-Inhibitoren eine Kontraindikation besteht, das NSAR mit einem PPI kombiniert werden. Die Gabe eines PPI senkt die Rezidivblutungsrate auch im Vergleich zu COX-2-Inhibitoren allein signifikant.^{34, 37}

1.2.4 TAH/AK und gastrointestinale Blutungen

Alle TAH erhöhen allein und in Kombination das Risiko für gastrointestinale Blutungen, vor allem bei Zustand nach gastrointestinaler Blutung. Weitere Risikofaktoren sind Alter, Einnahme von AK, Steroiden, NSAR und Helicobacter pylori. Je mehr Risikofaktoren vorliegen, desto höher ist das Risiko. PPI und H2RA schützen vor OGIB, wobei PPI den H2RA überlegen sind. PPI werden für Patienten mit einer durchgemachten OGIB sowie Patienten mit mehreren Risikofaktoren zur Prophylaxe von OGIB empfohlen, wenn sie TAH benötigen. Bei geringem Risiko werden PPI nicht empfohlen.⁷⁵

1.2.5 Einsatz von TAH/AK nach GIB

Eine kardioprotektive ASS-Therapie sollte nach einer OGIB unverzüglich wiederaufgenommen werden, sobald das Risiko der kardiovaskulären Komplikationen das Blutungsrisiko übersteigt. Es konnte gezeigt werden, dass eine längere Unterbrechung (>1 Woche) der Thrombozytenaggregationshemmung das Risiko für schwere kardiale Ereignisse um das Dreifache erhöht. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der ASS-Therapie muss nach Abwägung der individuellen Risiken getroffen werden. Der kardiovaskuläre Nutzen einer frühzeitigen Fortsetzung von ASS oder Clopidogrel überwiegt das Risiko einer erneuten gastrointestinalen Blutung.^{34, 102-104}

1.3 Fragestellung

Mit dieser Arbeit soll die Auswirkung der Einnahme von TAH/AK auf den Verlauf von gastrointestinalen Blutungen untersucht werden.

Es gilt zu überprüfen, ob Blutungen unter TAH/AK mit einem niedrigeren Hämoglobinswert, höheren Werten im Rockall- und Glasgow-Blatchford-Score, einem erhöhten Transfusionsbedarf oder Anteil an intensivpflichtigen Patienten einhergehen.

Es sollen die Häufigkeiten intensivpflichtiger Blutungen sowie die Verweildauern auf der Intensivstation und im Krankenhaus verglichen werden. Haben Blutungen unter TAH/AK eine höhere Rezidivrate und Mortalität als ohne TAH/AK? Müssen mit TAH/AK assoziierte Blutungen vermehrt chirurgisch behandelt werden?

Mittlerweile wird der Komorbidität ein wesentlicher Einfluss auf den Verlauf akuter Erkrankungen zugesprochen.^{38, 71} Es soll untersucht werden, wie stark sich die Begleiterkrankungen auf die Verläufe der bei uns behandelten Blutungen auswirken.

Die UGIB gilt allgemein als weit weniger gefährlich als die OGIB. Im klinischen Alltag kann häufig beobachtet werden, dass auch UGIB durchaus komplizierte Verläufe haben können. Es soll deshalb auch der Frage nachgegangen werden, wie die Mortalität der UGIB in unserem Kollektiv ist und ob sie von der Einnahme von TAH/AK beeinflusst wird.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Patienten retrospektiv erfasst, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2010 aufgrund einer gastrointestinalen Blutung eine Endoskopie des oberen bzw. unteren Gastrointestinaltrakts oder eine Kapselendoskopie, Ballonenteroskopie oder Jejunoskopie des Dünndarms in der 3. Medizinischen Klinik des Klinikums Augsburg bekommen haben. Die Indikation zur Endoskopie wurde jeweils aufgrund des klinischen bzw. anamnestischen Verdachts auf eine akute oder chronische gastrointestinale Blutung gestellt. Die relevanten Patienten wurden nach Durchsicht der Endoskopie-Dokumentationsbögen identifiziert. Anschließend wurden die für die Studie relevanten Daten aus der digitalen Krankenakte des Patienten in unserer Klinik-Software (ORBIS®) in ein mit Microsoft-Word® erstelltes Formular übertragen. Insbesondere wurden Laborbefunde, Endoskopiebefunde, OP-Berichte sowie Entlassbriefe verwendet. Die Daten wurden mithilfe von Microsoft-Excel® in eine Tabelle übertragen und statistisch ausgewertet.

Es wurden folgende Kriterien erfasst:

- Patientendaten:

Datum der Blutung, Alter, Geschlecht, Auftreten der Blutung ambulant oder nosokomial; wenn nosokomial: auf internistischer/konservativer oder chirurgischer Station bzw. auf Normalstation oder Intensivstation.

- Daten zur Blutung:

obere, mittlere oder untere gastrointestinale Blutung, genaue anatomische Lokalisation der Blutungsquelle, Art der Blutungsquelle, bei Ulkusblutung im oberen Gastrointestinaltrakt: Forrest-Klassifikation.

- Daten zu Schwere und Verlauf der Blutung:

Risikoscores für die obere gastrointestinale Blutung (Rockall-Score, Glasgow-Blatchford-Score), Hämoglobinwert bei Aufnahme in g/l, Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Rezidiv ja/nein, Operation erfolgt ja/nein, Tod ja/nein, Todesursache.

- Daten zur eingenommenen Medikation:

Therapie mit TAH/AK ja/nein, wenn ja: Wirkstoffe (ASS, Clopidogrel, Phenprocoumon, UFH, NMH, Dipyridamol), Protonenpumpeninhibitor ja/nein, NSAR (außer ASS) ja/nein, Indikation für die Einnahme der TAH/AK (KHK, Vorhofflimmern, zerebrale Ischämie, venöse Thrombembolie, künstliche Herzklappe, Thromboseprophylaxe, unklare Indikation).

- Begleiterkrankungen:

Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, PAVK, KHK, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Depression, Schmerzen, Leberzirrhose, Zustand nach Ulkus, COPD, Alkoholabusus, Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Nikotinkonsum.

2.2 Auswertung und statistische Tests

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft-Excel®.

Aus den kategorialen Daten wurden zunächst Summen berechnet. Diese wurden in Bezug zur Gesamtanzahl der jeweiligen Gruppe gesetzt und ihr prozentualer Anteil berechnet. Zur Analyse der kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet.

Aus den nicht-parametrischen Daten wurden Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen berechnet. Analysiert wurden sie mithilfe des U-Tests nach Mann-Whitney.

Ein p-Wert geringer als 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

Die Literatursuche erfolgte mithilfe von Pubmed.

3. Ergebnisse

3.1 Größe der Gruppen

Es wurden 729 Patienten mit gastrointestinalen Blutungen erfasst. 513/729 (70,4%) Patienten hatten eine OGIB gehabt, davon 77/513 (15,0%) variköse (VOGIB) und 436/513 (85,0%) nicht-variköse obere gastrointestinale Blutungen (NVOGIB). 40/729 (5,5%) Patienten hatten eine MGIB und 176/729 (24,1%) Patienten eine UGIB gehabt. (Abbildung 1)

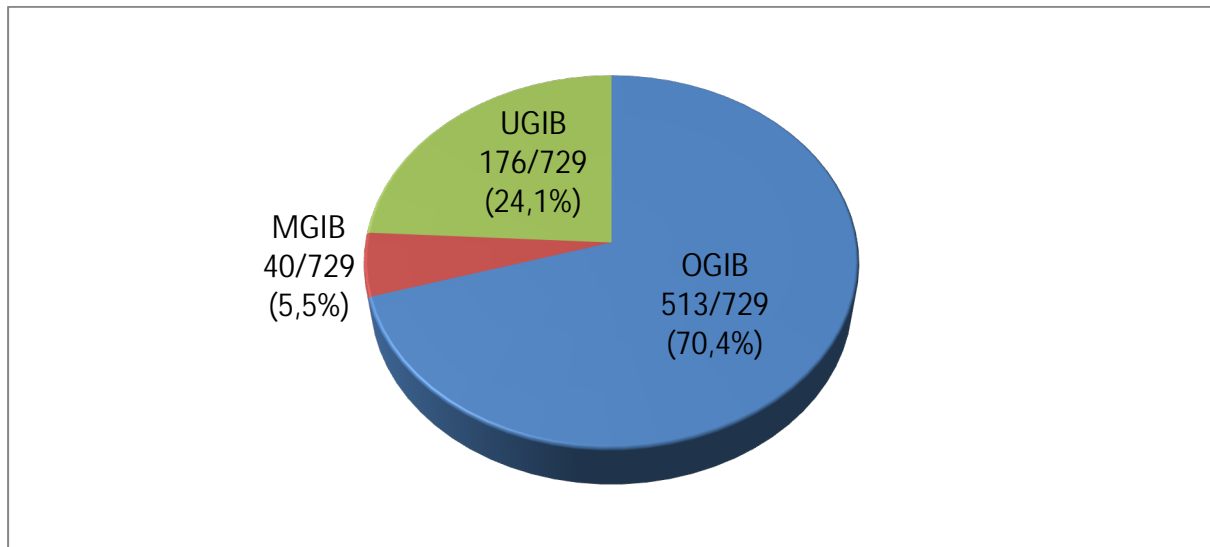


Abbildung 1: Verteilung der Blutungslokalisationen (Abkürzungen siehe 5.2)

Insgesamt hatten 374/729 (51,3%) Patienten TAH/AK eingenommen. 355/729 (48,7%) Patienten hatten keine TAH/AK eingenommen. (Abbildung 2)

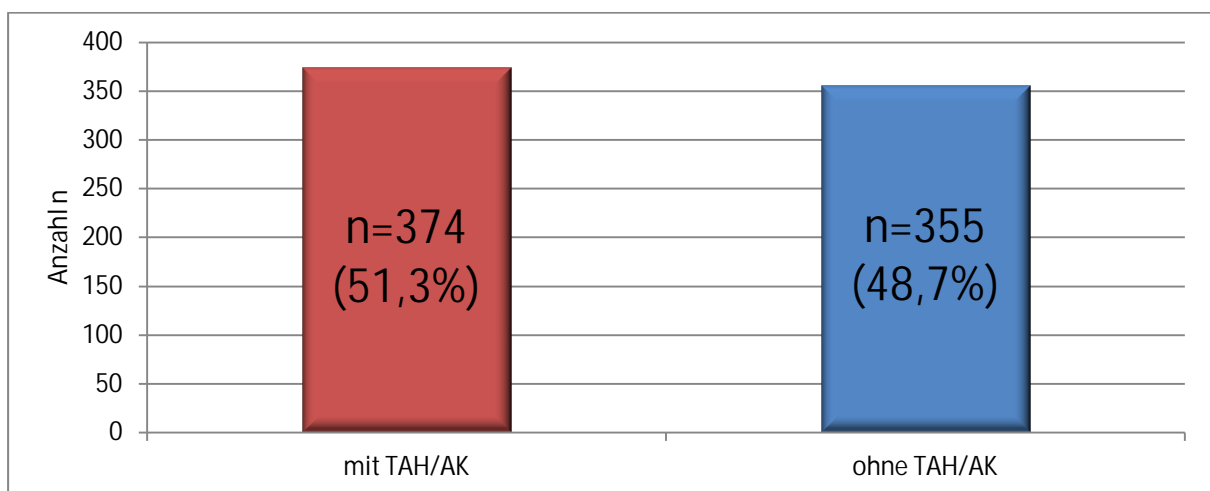


Abbildung 2: Verteilung der Blutungen mit und ohne TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK
OGIB	513/729 (70,4%)	252/513 (49,1%)	261/513 (50,9%)
VOGIB	77/513 (15,0%)	7/77 (9,1%)	70/77 (90,9%)
NVOGIB	436/513 (85,0%)	245/436 (56,2%)	191/436 (43,8%)
MGIB	40/729 (5,5%)	17/40 (42,5%)	23/40 (57,5%)
UGIB	176/729 (24,1%)	105/176 (59,7%)	71/176 (40,3%)

Tabelle 3: Verteilung der Blutungen (Abkürzungen siehe 5.2)

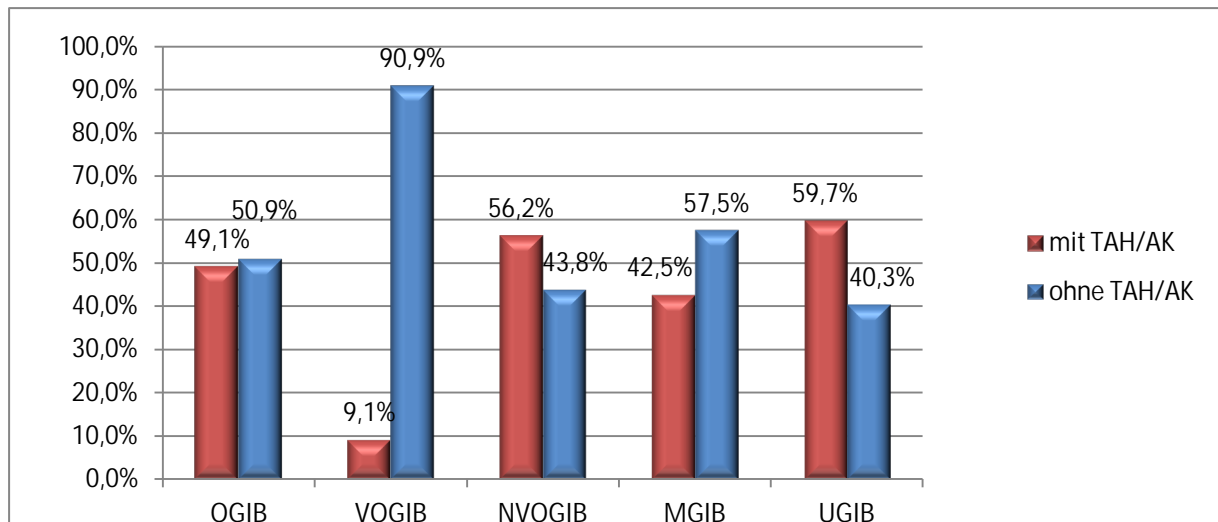


Abbildung 3: Lokalisation der Blutungen mit und ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.2 Epidemiologie der gastrointestinalen Blutungen

3.2.1 Alter

Das mittlere Alter der 729 Patienten betrug $68,7 \pm 16$ Jahre. Der jüngste Patient war 17, der älteste 96 Jahre alt. Der Median lag bei 71 Jahren. Die Patienten mit TAH/AK waren signifikant älter als die Patienten ohne TAH/AK ($74,5 \pm 28$ vs. $63,6 \pm 28$ Jahre; $p < 0,0001$, U-Test nach Mann-Whitney).

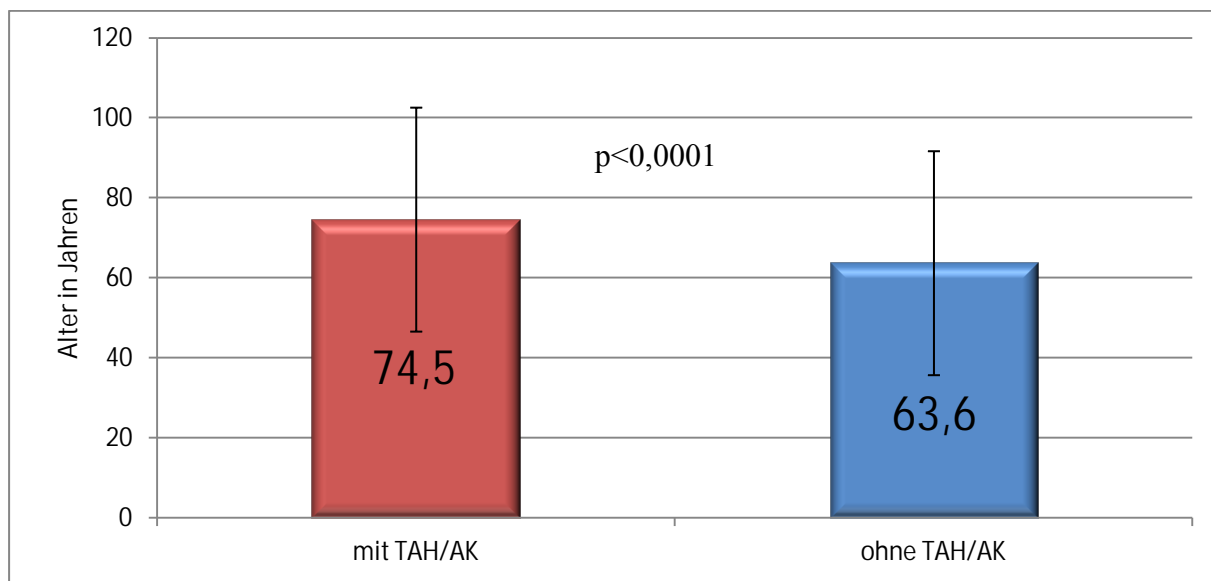


Abbildung 4: Mittleres Alter mit und ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

	Gesamt	Mit TAH/AK	Ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	$67,9 \pm 35$ Jahre	$73,5 \pm 33$ Jahre	$62,4 \pm 33$ Jahre	$<0,0001$
VOGIB	$57,5 \pm 33$ Jahre	$68,3 \pm 30$ Jahre	$56,4 \pm 30$ Jahre	$<0,05$
NVOGIB	$69,7 \pm 33$ Jahre	$73,7 \pm 30$ Jahre	$64,6 \pm 30$ Jahre	$<0,0001$
MGIB	$68,8 \pm 35$ Jahre	$74,2 \pm 33$ Jahre	$64,7 \pm 33$ Jahre	$<0,01$
UGIB	$71,0 \pm 35$ Jahre	$75,8 \pm 33$ Jahre	$63,8 \pm 33$ Jahre	$<0,0001$

Tabelle 4: Mittleres Alter in Jahren (Abkürzungen siehe 5.2)

3.2.2 Geschlecht

438/729 (60,1%) Patienten waren Männer, 291/729 (39,9%) waren Frauen. In allen Gruppen war der Anteil der Männer höher als der Anteil der Frauen. Das Verhältnis betrug 1,5:1 (Männer : Frauen).

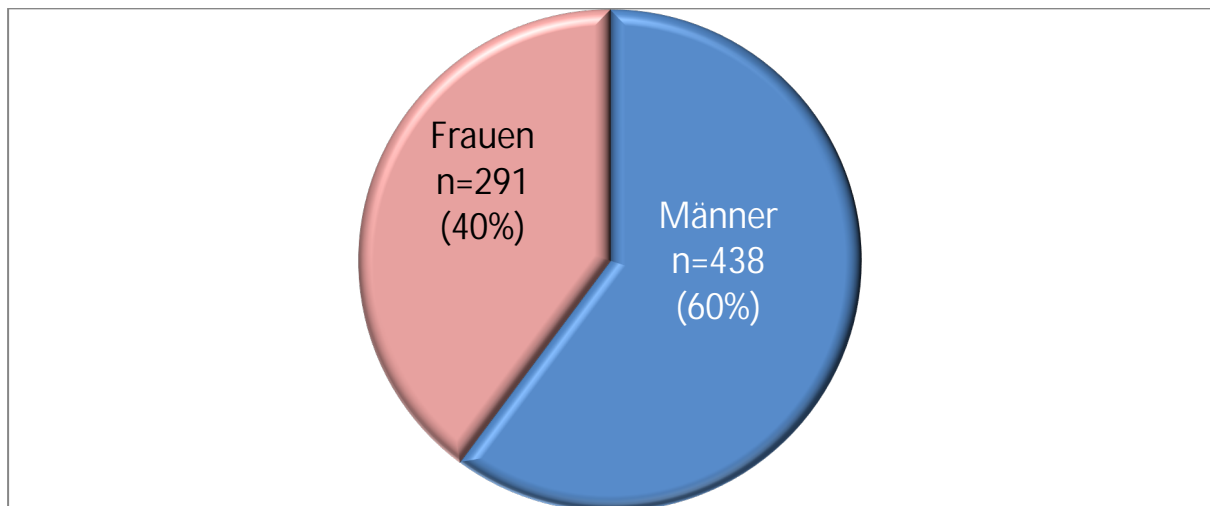


Abbildung 5: Verteilung der Geschlechter

	Gesamt		mit TAH/AK		ohne TAH/AK	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
OGIB	319/513 (62,2%)	194/513 (37,8%)	149/252 (59,1%)	103/252 (40,9%)	170/261 (65,1%)	91/261 (34,9%)
VOGIB	52/77 (67,5%)	25/77 (32,5%)	5/7 (71,4%)	2/7 (28,6%)	47/70 (67,1%)	23/70 (32,9%)
NVOGIB	267/436 (61,2%)	169/436 (38,8%)	144/245 (58,8%)	101/245 (41,2%)	123/191 (64,4%)	68/191 (35,6%)
MGIB	25/40 (62,5%)	15/40 (37,5%)	8/17 (47,1%)	9/17 (52,9%)	17/23 (73,9%)	6/23 (26,1%)
UGIB	94/176 (53,4%)	82/176 (46,6%)	56/105 (53,3%)	49/105 (46,7%)	38/71 (53,5 %)	33/71 (46,5%)

Tabelle 5: Geschlechterverteilung nach Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.2.3 Ambulant/nosokomial

538/729 (73,8%) Blutungen ereigneten sich ambulant, 191/729 (26,2%) im Krankenhaus.

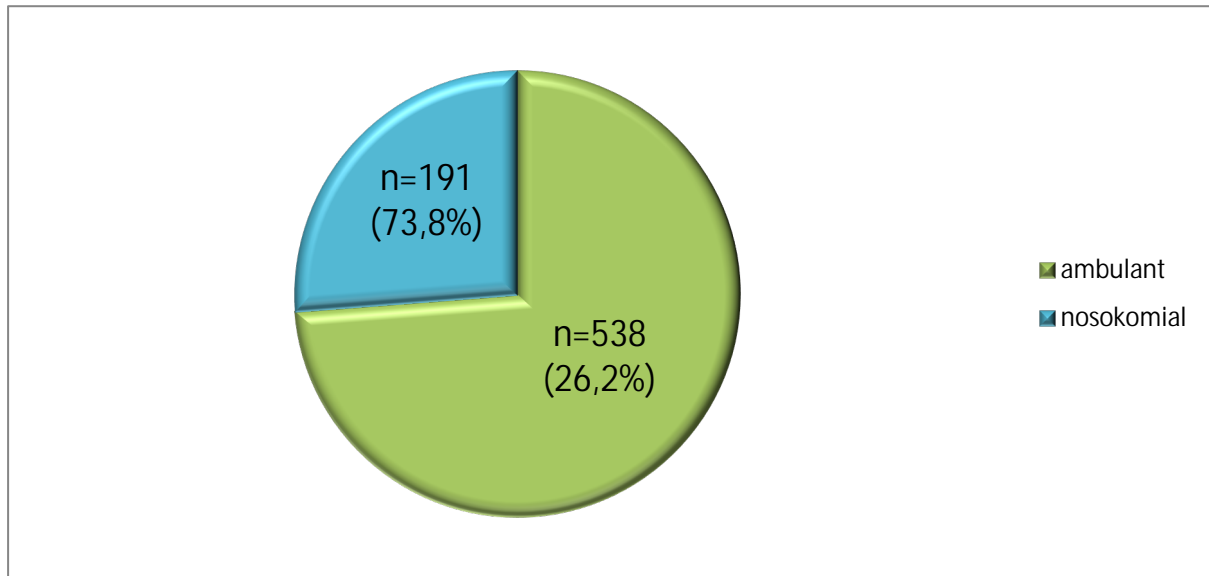


Abbildung 6: Ambulante und nosokomiale Blutungen

	Gesamt		mit TAH/AK		ohne TAH/AK	
	ambulant	nosokomial	ambulant	nosokomial	ambulant	nosokomial
OGIB	363/513 (70,8%)	150/513 (29,2%)	138/252 (54,8%)	114/252 (45,2%)	225/261 (86,2%)	36/261 (13,8%)
VOGIB	68/77 (88,3%)	9/77 (11,7%)	7/7 (100,0%)	0/7 (0,0%)	61/70 (87,1%)	9/70 (12,9%)
NVOGIB	295/436 (67,7%)	141/436 (32,3%)	131/245 (53,5%)	114/245 (46,5%)	164/191 (85,9%)	27/191 (14,1%)
MGIB	37/40 (92,5%)	3/40 (7,5%)	14/17 (82,4%)	3/17 (17,6%)	23/23 (100,0%)	0/23 (0,0%)
UGIB	138/176 (78,4%)	38/176 (21,6%)	74/105 (70,5%)	31/105 (29,5%)	64/71 (90,1%)	7/71 (9,9%)

Tabelle 6: Ambulante versus nosokomiale Blutungen (Abkürzungen siehe 5.2)

3.2.4 Normalstation/Intensivstation

152/191 (79,6%) der nosokomialen Blutungen traten auf einer Normalstation auf, 39/191 (20,4%) auf Intensivstation.

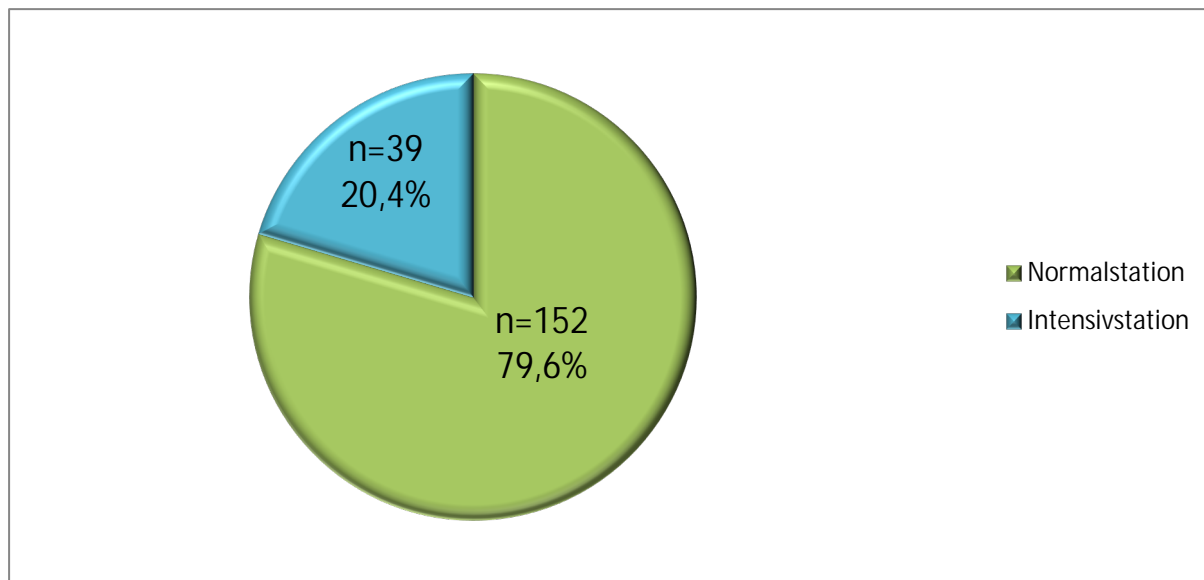


Abbildung 7: Blutungen auf Normalstation und Intensivstation

	Gesamt		mit TAH/AK		ohne TAH/AK	
	Normalsta- tion	Intensivsta- tion	Normalsta- tion	Intensivsta- tion	Normalsta- tion	Intensivsta- tion
OGIB	116/150 (77,3%)	34/150 (22,7%)	83/114 (72,8%)	31/114 (27,2%)	33/36 (91,7%)	3/36 (8,3%)
VOGIB	9/9 (100,0%)	0/9 (0,0%)	0	0	9/9 (100,0%)	0/9 (0,0%)
NVOGIB	107/141 (75,9%)	34/141 (24,1%)	83/114 (72,8%)	31/114 (27,2%)	24/27 (88,9%)	3/27 (11,1%)
MGIB	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	0	0
UGIB	34/38 (89,5%)	4/38 (10,5%)	27/31 (87,1%)	4/31 (12,9%)	7/7 (100,0%)	0

Tabelle 7: Nosokomiale Blutungen (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3 Blutungsquellen

3.3.1 Oberer Gastrointestinaltrakt

Insgesamt fanden 513/729 (70,4%) der Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt statt. Da manche Patienten auch mehr als eine Blutungsquelle hatten, wurden insgesamt 547 Blutungsquellen gefunden.

3.3.1.1 Ösophagus

187/547 (34,2%) Blutungsquellen waren im Ösophagus lokalisiert. Die häufigste Blutungsquelle war die hämorrhagische Refluxösophagitis (78/187; 41,7%). An zweiter Stelle standen Ösophagusvarizenblutungen (63/187; 33,7%).

Reflux	Varizen	Mallory-Weiss-Riss	postinterventionell	Ulkus	Tumor
78/187 (41,7%)	63/187 (33,7%)	33/187 (17,6%)	6/187 (3,2%)	5/187 (2,7%)	2/187 (1,1%)

Tabelle 8: Blutungsquellen im Ösophagus

Von den 187 Blutungen im Ösophagus standen 59/187 (31,6%) im Zusammenhang mit TAH/AK. Die häufigste Blutungsquelle war die hämorrhagische Refluxösophagitis (34/59; 57,6%), gefolgt von Mallory-Weiss-Rissen (15/59; 25,4%).

Reflux	Mallory-Weiss-Riss	Varizen	postinterventionell	Ulkus
34/59 (57,6%)	15/59 (25,4%)	6/59 (10,2%)	3/59 (5,1%)	1/59 (1,7%)

Tabelle 9: Blutungsquellen im Ösophagus unter Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

128/187 (68,5%) Ösophagusblutungen waren nicht mit TAH/AK assoziiert. Die häufigste Blutungsquelle waren Ösophagusvarizen (57/128; 44,5%), gefolgt von der hämorrhagischen Refluxösophagitis (44/128; 34,4%).

Varizen	Reflux	Mallory-Weiss-Riss	Ulkus	postinterventionell	Tumor
57/128 (44,5%)	44/128 (34,4%)	18/128 (14,1%)	4/128 (3,1%)	3/128 (2,3%)	2/128 (1,6%)

Tabelle 10: Blutungsquellen im Ösophagus ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.1.2 Magen

192/547 (35,1%) Blutungsquellen waren im Magen lokalisiert. Die häufigste Blutungsquelle war das Ulkus (93/192; 48,4%).

Ulkus	Erosive Gastritis	Angiodysplasien	Tumor	Varizen	postinterventionell
93/192 (48,4%)	30/192 (15,6%)	27/192 (14,1%)	21/192 (10,9%)	16/192 (8,3%)	5/192 (2,6%)

Tabelle 11: Blutungsquellen im Magen

108/192 (56,3%) Blutungen standen im Zusammenhang mit TAH/AK. Die häufigste Blutungsquelle war das Ulkus (59/108; 54,6%).

Ulkus	Erosive Gastritis	Angiodysplasien	Tumor	postinterventionell	Varizen
59/108 (54,6%)	20/108 (18,5%)	16/108 (14,8%)	9/108 (8,3%)	3/108 (2,8%)	1/108 (0,1%)

Tabelle 12: Blutungsquellen im Magen unter Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

84/192 (43,7%) Magenblutungen waren nicht mit TAH/AK assoziiert. Die häufigste Blutungsquelle war das Ulkus (34/84; 40,5%).

Ulkus	Varizen	Tumor	Angiodysplasien	Erosive Gastritis	postinterventionell
34/84 (40,5%)	15/84 (17,9%)	12/84 (14,3%)	11/84 (13,1%)	10/84 (11,9%)	2/84 (2,4%)

Tabelle 13: Blutungsquellen im Magen ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.1.3 Duodenum

168/547 (30,7%) Blutungsquellen waren im Duodenum lokalisiert. Die häufigste Blutungsquelle war das Ulkus (137/168; 81,5%).

Ulkus	Angiodysplasien	Erosion	postinterventionell	Tumor	Varizen
137/168 (81,5%)	8/168 (4,8%)	8/168 (4,8%)	5/168 (3,0%)	5/168 (3,0%)	5/168 (3,0%)

Tabelle 14: Blutungsquellen im Duodenum

Von den 168 Blutungen im Duodenum standen 102/168 (60,7%) im Zusammenhang mit TAH/AK. Die häufigste Blutungsquelle war das Ulkus (87/100; 85,3%).

Ulkus	Angiodysplasien	Erosion	postinterventionell
87/102 (85,3%)	7/102 (6,9%)	5/102 (4,9%)	3/102 (2,9%)

Tabelle 15: Blutungsquellen im Duodenum unter Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

66/168 (39,3%) Duodenalblutungen waren nicht mit TAH/AK assoziiert. Die häufigste Blutungsquelle war das Ulkus (50/66; 75,8%).

Ulkus	Varizen	Tumor	Erosion	postinterventionell	Angiodysplasien
50/66 (75,8%)	5/66 (7,6%)	5/66 (7,6%)	3/66 (4,5%)	2/66 (3,0%)	1/66 (1,5%)

Tabelle 16: Blutungsquellen im Duodenum ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.2 Mittlerer Gastrointestinaltrakt

Im Dünndarm gab es 46 Blutungsquellen. Die häufigsten Blutungsquellen waren Angiodysplasien (17/46; 37,0%).

Angiodysplasien	NSAR-Ulkus	Erosion	Divertikel	Varizen	Tumor
17/46 (37,0%)	15/46 (32,6%)	7/46 (15,2%)	3/46 (6,5%)	3/46 (6,5%)	1/46 (2,2%)

Tabelle 17: Blutungsquellen im Dünndarm

21/46 (45,7%) Blutungsquellen im Dünndarm waren mit TAH/AK assoziiert, die häufigste war das Ulkus (8/21; 38,1%).

NSAR-Ulkus	Angiodysplasien	Erosion	Varizen	Divertikel	Tumor
8/21 (38,1%)	4/21 (19,0%)	4/21 (19,0%)	3/21 (14,3%)	1/21 (4,8%)	1/21 (4,8%)

Tabelle 18: Blutungsquellen im Dünndarm unter Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

25/46 (54,3%) Blutungsquellen der MGIB waren nicht mit TAH/AK assoziiert. Die häufigste Blutungsquelle waren Angiodysplasien (13/25; 52,0%).

Angiodysplasien	NSAR-Ulkus	Erosion	Divertikel
13/25 (52,0%)	7/25 (28,0%)	3/25 (12,0%)	2/25 (8,0%)

Tabelle 19: Blutungsquellen im Dünndarm ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.3 Unterer Gastrointestinaltrakt

Im Kolon wurden bei 176 Blutungen 209 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren Divertikel (63/209; 30,1%).

Divertikel	NSAR-Ulkus	postinterventionell	ischämisch	Hämorrhoiden	Angiodysplasien	Ulkus	Tumor	Varizen
63/209 (30,1%)	33/209 (15,8%)	23/209 (11,0%)	23/209 (11,0%)	20/209 (9,6%)	19/209 (9,1%)	14/209 (6,7%)	10/209 (4,8%)	4/209 (1,9%)

Tabelle 20: Blutungsquellen im Kolon

123 Blutungsquellen waren mit TAH/AK assoziiert. Hier war ebenfalls das Divertikel die häufigste Blutungsquelle (40/123; 32,5%).

Divertikel	Angiodysplasien	NSAR-Ulkus	ischämisch	postinterventionell	Ulkus	Tumor	Hämorrhoiden	Varizen
40/123 (32,5%)	18/123 (14,6%)	17/123 (13,8%)	15/123 (12,2%)	13/123 (10,6%)	9/123 (7,3%)	6/123 (4,9%)	4/123 (3,3%)	1/123 (0,8%)

Tabelle 21: Blutungsquellen im Kolon unter Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

86 Blutungsquellen waren nicht mit TAH/AK assoziiert. Auch hier war das Divertikel führend (23/86; 26,7%).

Divertikel	Hämorrhoiden	NSAR-Ulkus	postinterventionell	ischämisch	Ulkus	Tumor	Varizen	Angiodysplasien
23/86 (26,7%)	16/86 (18,6%)	16/86 (18,6%)	10/86 (11,6%)	8/86 (9,3%)	5/86 (5,8%)	4/86 (4,7%)	3/86 (3,5%)	1/86 (1,2%)

Tabelle 22: Blutungsquellen im Kolon ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.4 Die Häufigkeiten der verschiedenen Blutungsquellen

Im gesamten Gastrointestinaltrakt wurden 802 Blutungsquellen gefunden.

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss-Riss	Angiodysplasie	Hämorrhoiden	Divertikel	Tumor	postinterventionell	ischämisch	NSAR-Läsion
Ösophagus	5/802 (0,6%)	63/802 (7,9%)	-	78/802 (9,7%)	33/802 (4,1%)	-	-	-	2/802 (0,3%)	6/802 (0,7%)	-	-
Magen	93/802 (11,6%)	16/802 (2,0%)	30/802 (3,7%)	-	-	27/802 (3,4%)	-	-	21/802 (2,6%)	5/802 (0,6%)	-	-
Duodenum	137/802 (17,1%)	5/802 (0,6%)	8/802 (1,0%)	-	-	8/802 (1,0%)	-	-	5/802 (0,6%)	5/802 (0,6%)	-	-
MGB	15/802 (1,9%)	3/802 (0,4%)	7/802 (0,9%)	-	-	17/802 (2,1%)	-	3/802 (0,4%)	1/802 (0,1%)	-	-	-
UGIB	14/802 (1,7%)	4/802 (0,5%)	-	-	-	19/802 (2,4%)	20/802 (2,5%)	63/802 (7,9%)	10/802 (1,2%)	23/802 (2,9%)	23/802 (2,9%)	33/802 (4,1%)

Tabelle 23: Blutungsquellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten (Abkürzungen siehe 5.2)

Bei den Patienten, die TAH/AK eingenommen hatten, fand man 413 Blutungsquellen.

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss-Riss	Angiodysplasie	Hämorrhoiden	Divertikel	Tumor	postinterventionell	Ischämisch	NSAR-Läsion
Ösophagus	1/413 (0,2%)	6/413 (1,5%)	-	34/413 (8,2%)	15/413 (3,6%)	-	-	-	-	3/413 (0,7%)	-	-
Magen	59/413 (14,3%)	1/413 (0,2%)	20/413 (4,8%)	-	-	16/413 (3,9%)	-	-	9/413 (2,2%)	3/413 (0,7%)	-	-
Duodenum	87/413 (21,1%)	0%	5/413 (1,2%)	-	-	7/413 (1,7%)	-	-	-	3/413 (0,7%)	-	-
MGB	8/413 (1,9%)	3/413 (0,7%)	4/413 (1,0%)	-	-	4/413 (1,0%)	-	1/413 (0,2%)	1/413 (0,2%)	-	-	-
UGIB	9/413 (2,2%)	1/413 (0,2%)	-	-	-	18/413 (4,4%)	4/413 (1,0%)	40/413 (9,7%)	6/413 (1,5%)	13/413 (3,1%)	15/413 (3,6%)	17/413 (4,1%)

Tabelle 24: Blutungsquellen unter Einnahme von TAH/AK mit absoluten und relativen Häufigkeiten (Abkürzungen siehe 5.2)

389 Blutungsquellen waren nicht mit der Einnahme von TAH/AK assoziiert.

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss-Riss	Angio-dysplasie	Hämorrhoiden	Divertikel	Tumor	postinterventionell	ischämisch	NSAR-Läsion
Ösophagus	4/389 (1,0%)	57/389 (14,7%)	-	44/389 (11,3%)	18/389 (4,6%)	-	-	-	2/389 (0,5%)	3/389 (0,8%)	-	-
Magen	34/389 (8,7%)	15/389 (3,9%)	10/389 (2,6%)	-	-	11/389 (2,8%)	-	-	12/389 (3,1%)	2/389 (0,5%)	-	-
Duodenum	50/389 (12,8%)	5/389 (1,3%)	3/389 (0,8%)	-	-	1/389 (0,3%)	-	-	5/389 (1,3%)	2/389 (0,5%)	-	-
MGIB	7/389 (1,8%)	-	3/389 (0,8%)	-	-	13/389 (3,3%)	-	2/389 (0,5%)	-	-	-	-
UGIB	5/389 (1,3%)	3/389 (0,8%)	-	-	-	1/389 (0,3%)	16/389 (4,1%)	23/389 (5,9%)	4/389 (1,0%)	10/389 (2,6%)	8/389 (2,1%)	16/389 (4,1%)

Tabelle 25: Blutungsquellen ohne Einnahme von TAH/AK mit absoluten und relativen Häufigkeiten (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.5 Blutungsquellen bei Patienten >80 Jahren

185/729 Patienten (25,4%) mit GIB waren älter als 80 Jahre. Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich. Es wurden 222 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren das Ulkus duodeni (45/222; 20,3%), das Ulkus ventriculi (35/222; 15,8%), das Kolondivertikel (29/222; 13,1%) und die hämorrhagische Refluxösophagitis (28/222; 12,6%).

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss	Angio-dysplasien	Hämorrhoiden	Divertikel	Tumor	postinterventionell	ischämisch	NSAR-Läsion
Ösophagus	1/222 (0,5%)	5/222 (2,3%)	-	28/222 (12,6%)	2/222 (0,9%)	-	-	-	-	-	-	-
Magen	35/222 (15,8%)	-	11/222 (5,0%)	-	-	11/222 (5,0%)	-	-	4/222 (1,8%)	1/222 (0,5%)	-	-
Duodenum	45/222 (20,3%)	-	1/222 (0,5%)	-	-	4/222 (1,8%)	-	-	-	2/222 (0,9%)	-	-
MGIB	2/222 (0,9%)	1/222 (0,5%)	1/222 (0,5%)	-	-	2/222 (0,9%)	-	3/222 (1,4%)	-	-	-	-
UGIB	3/222 (1,4%)	-	3/222 (1,4%)	-	-	7/222 (3,2%)	3/222 (1,4%)	29/222 (13,1%)	4/222 (1,8%)	6/222 (2,7%)	6/222 (2,7%)	2/222 (0,9%)

Tabelle 26: Blutungsquellen bei Patienten mit einem Alter über 80 Jahren mit absoluten und relativen Häufigkeiten (Abkürzungen siehe 5.2)

126/185 (68,1%) der Patienten mit einem Alter über 80 Jahren hatten TAH/AK eingenommen. Es wurden 154 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen wa-

ren das Ulkus duodeni (36/154; 23,4%), das Ulkus ventriculi (26/154; 16,9%) und das Kolondivertikel (21/154; 13,6%).

	Ulkus	Vari- zen	Erosi- on	Reflux	Mallo- ry- Weiss	Angio- dyspla- sien	Hämor- rhoiden	Diverti- kel	Tumor	postinter- ventionell	ischä- misch	NSAR- Läsion
Öso- phagu- s	-	2/154 (1,3%)	-	11/154 (7,1%)	1/154 (0,6%)	-	-	-	-	-	-	-
Ma- gen	26/154 (16,9%)	-	8/154 (5,2%)	-	-	7/154 (4,5%)	-	-	3/154 (1,9%)	1/154 (0,6%)	-	-
Duo- denu- m	36/154 (23,4%)	-	1/154 (0,6%)	-	-	4/154 (2,6%)	-	-	-	2/154 (1,3%)	-	-
MGIB	2/154 (1,3%)	1/154 (0,6%)	1/154 (0,6%)	-	-	1/154 (0,6%)	-	1/154 (0,6%)	-	-	-	-
UGIB	2/154 (1,3%)	-	1/154 (0,6%)	-	-	7/154 (4,5%)	1/154 (0,6%)	21/154 (13,6%)	2/154 (1,3%)	6/154 (3,9%)	4/154 (2,6%)	2/154 (1,3%)

Tabelle 27: Blutungsquellen bei Patienten mit einem Alter über 80 Jahren bei Einnahme von TAH/AK mit absoluten und relativen Häufigkeiten (Abkürzungen siehe 5.2)

59/185 (31,9%) der Patienten mit einem Alter über 80 Jahren hatten keine TAH/AK eingenommen. Es wurden 68 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren die hämorrhagische Refluxösophagitis (17/68; 25%), das Ulkus ventriculi und das Ulkus duodeni (jeweils 9/68; 13,2%), und das Kolondivertikel (8/68; 11,8%).

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory- Weiss	Angiodysp- lasien	Hämorrhoi- den	Divertikel	Tumor	ischä- misch
Ösopha- gus	1/68 (1,5%)	3/68 (4,4%)	-	17/68 (25%)	1/68 (1,5%)	-	-	-	-	-
Magen	9/68 (13,2%)	-	3/68 (4,4%)	-	-	4/68 (5,9%)	-	-	1/68 (1,5%)	-
Duode- num	9/68 (13,2%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MGIB	-	-	-	-	-	1/68 (1,5%)	-	2/68 (2,9%)	-	-
UGIB	1/68 (1,5%)	-	2/68 (2,9%)	-	-	-	2/68 (2,9%)	8/68 (11,8%)	2/68 (2,9%)	2/68 (2,9%)

Tabelle 28: Blutungsquellen bei Patienten mit einem Alter über 80 Jahren ohne Einnahme von TAH/AK mit absoluten und relativen Häufigkeiten (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.6 Blutungsquellen ambulant/nosokomial

3.3.6.1 Ambulant

538/729 (73,8%) Blutungen waren ambulant aufgetreten. Mehrfachnennungen waren möglich. Es wurden 568 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren

Ösophagusvarizen und das Ulkus duodeni (72/568; 12,7%), das Ulkus ventriculi (67/568; 11,8%) und die hämorrhagische Refluxösophagitis (jeweils 57/568; 10,0%).

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallo- ry- Weiss	Angio- dyspla- sien	Hämor- rhoiden	Diver- tikel	Tumor	postinter- ventionell	ischä- misch	NSAR- Läsion
Öso- phagu s	4/568 (0,7%)	57/568 (10,0%)	1/568 (0,2%)	57/568 (10,0%)	30/568 (5,3%)	-	-	-	1/568 (0,2%)	-	-	-
Ma- gen	67/568 (11,8%)	13/568 (2,3%)	19/568 (3,3%)	-	-	21/568 (3,7%)	-	-	19/568 (3,3%)	3/568 (0,5%)	-	2/568 (0,4%)
Duo- denu m	72/568 (12,7%)	5/568 (0,9%)	4/568 (0,7%)	-	-	7/568 (1,2%)	-	-	4/568 (0,7%)	1/568 (0,2%)	-	1/568 (0,2%)
MGI B	8/568 (1,4%)	4/568 (0,7%)	4/568 (0,7%)	-	-	17/568 (3,0%)	-	3/568 (0,5%)	1/568 (0,2%)	-	-	3/568 (0,5%)
UGIB	5/568 (0,9%)	2/568 (0,4%)	5/568 (0,9%)	-	-	10/568 (1,8%)	20/568 (3,5%)	51/568 (9,0%)	5/568 (0,9%)	17/568 (3,0%)	14/568 (2,5%)	11/568 (1,9%)

Tabelle 29: Blutungsquellen bei ambulanten Patienten (Abkürzungen siehe 5.2)

226/538 (42,0%) Patienten mit einer ambulant erworbenen GIB hatten TAH/AK einge-
nommen. Es wurden 235 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen wa-
ren das Ulkus ventriculi (38/235; 16,2%), das Kolondivertikel (31/235; 13,2%) und das
Ulkus duodeni (28/235; 11,9%).

	Ulkus	Vari- zen	Erosion	Reflux	Mallo- ry- Weiss	Angio- dyspla- sien	Hämor- rhoiden	Diverti- kel	Tumor	postinter- ventionell	ischä- misch	NSAR- Läsion
Öso- phagu s	-	6/235 (2,6%)	-	16/235 (6,8%)	14/235 (6,0%)	-	-	-	-	-	-	-
Ma- gen	38/235 (16,2%)	1/235 (0,4%)	11/235 (4,7%)	-	-	11/235 (4,7%)	-	-	8/235 (3,4%)	2/235 (0,9%)	-	2/235 (0,9%)
Duo- denu m	28/235 (11,9%)	-	1/235 (0,4%)	-	-	6/235 (2,6%)	-	-	-	-	-	1/235 (0,4%)
MGI B	3/235 (1,3%)	3/235 (1,3%)	2/235 (0,9%)	-	-	4/235 (1,7%)	-	1/235 (0,4%)	1/235 (0,4%)	-	-	1/235 (0,4%)
UGIB	1/235 (0,4%)	1/235 (0,4%)	2/235 (0,9%)	-	-	9/235 (3,8%)	4/235 (1,7%)	31/235 (13,2%)	3/235 (1,3%)	8/235 (3,4%)	10/235 (4,3%)	6/235 (2,6%)

Tabelle 30: Blutungsquellen bei ambulanten Patienten und Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

312/538 (58,0%) Patienten mit einer ambulant erworbenen GIB hatten keine TAH/AK
eingenommen. Es wurden 333 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen
waren Ösophagusvarizen (51/333; 15,3%), das Ulkus duodeni (45/333; 13,2%) und die
hämorrhagische Refluxösophagitis (41/333; 12,3%).

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss	Angiodysplasien	Hämorrhoiden	Divertikel	Tumor	postinterventionell	ischämisch	NSAR-Läsion
Ösophagus	4/333 (1,2%)	51/333 (15,3%)	1/333 (0,3%)	41/333 (12,3%)	16/333 (4,8%)	-	-	-	1/333 (0,3%)	-	-	-
Magen	29/333 (8,7%)	12/333 (3,6%)	8/333 (2,4%)	-	-	10/333 (3,0%)	-	-	11/333 (3,3%)	1/333 (0,3%)	-	-
Duodenum	44/333 (13,2%)	5/333 (1,5%)	3/333 (0,9%)	-	-	1/333 (0,3%)	-	-	4/333 (1,2%)	1/333 (0,3%)	-	-
MGIB	5/333 (1,5%)	-	3/333 (0,9%)	-	-	13/333 (3,9%)	-	2/333 (0,6%)	-	-	-	2/333 (0,6%)
UGIB	4/333 (1,2%)	1/333 (0,3%)	3/333 (0,9%)	-	-	1/333 (0,3%)	16/333 (4,8%)	20/333 (6,0%)	2/333 (0,6%)	9/333 (2,7%)	4/333 (1,2%)	5/333 (1,5%)

Tabelle 31: Blutungsquellen bei ambulanten Patienten ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.6.2 Nosokomial

191/729 (26,2%) Patienten hatten eine nosokomiale GIB erworben. Es wurden 204 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren das Ulkus duodeni (65/204; 31,9%) und das Ulkus ventriculi (27/204; 13,2%).

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss	Angiodysplasien	Divertikel	Tumor	postinterventionell	Ischämisch	NSAR-Läsion
Ösophagus	1/204 (0,5%)	6/204 (2,9%)	2/204 (1,0%)	18/204 (9,4%)	3/204 (1,5%)	-	-	1/204 (0,5%)	6/204 (2,9%)	-	-
Magen	27/204 (13,2%)	3/204 (1,5%)	9/204 (4,4%)	-	-	5/204 (2,5%)	-	2/204 (1,0%)	2/204 (1,0%)	-	-
Duodenum	65/204 (31,9%)	-	3/204 (1,5%)	-	-	1/204 (0,5%)	-	1/204 (0,5%)	4/204 (2,0%)	-	-
MGIB	3/204 (1,5%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UGIB	9/204 (4,4%)	-	2/204 (1,0%)	-	-	8/204 (3,9%)	6/204 (2,9%)	4/204 (2,0%)	6/204 (2,9%)	3/204 (1,5%)	4/204 (2,0%)

Tabelle 32: Blutungsquellen bei nosokomialen Patienten (Abkürzungen siehe 5.2)

148/191 (77,5%) Patienten mit nosokomialer Blutung hatten TAH/AK eingenommen. Es wurden 161 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren das Ulkus duodeni (59/161; 36,6%), das Ulkus ventriculi (21/161; 13,0%) und die hämorrhagische Refluxösophagitis (17/161; 10,6%).

	Ulkus	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss	Angiodysplasien	Divertikel	Tumor	postinterventionell	Ischämisch	NSAR-Läsion
Ösophagus	1/161 (0,6%)	1/161 (0,6%)	17/161 (10,6%)	1/161 (0,6%)	-	-	-	3/161 (1,9%)	-	-
Magen	21/161 (13,0%)	7/161 (4,3%)	-	-	4/161 (2,5%)	-	1/161 (0,6%)	1/161 (0,6%)	-	-
Duodenum	59/161 (36,6%)	3/161 (1,9%)	-	-	1/161 (0,6%)	-	-	3/161 (1,9%)	-	-
MGIB	3/161 (1,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UGIB	8/161 (5,0%)	1/161 (0,6%)	-	-	8/161 (5,0%)	4/161 (2,5%)	2/161 (1,2%)	5/161 (3,1%)	3/161 (1,9%)	4/161 (2,5%)

Tabelle 33: Blutungsquellen bei nosokomialen Blutungen mit Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

43/191 (22,5%) Patienten mit nosokomialer Blutung hatten keine TAH/AK eingenommen. Es wurden 43 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren Ösophagusvarizen, Ulzera ventriculi et duodeni (jeweils 6/43; 14,0%).

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss	Angiodysplasien	Divertikel	Tumor	postinterventionell
Ösophagus	-	6/43 (14,0%)	1/43 (2,3%)	1/43 (2,3%)	2/43 (4,7%)	-	-	1/43 (2,3%)	3/43 (7,0%)
Magen	6/43 (14,0%)	3/43 (7,0%)	2/43 (4,6%)	-	-	1/43 (2,3%)	-	1/43 (2,3%)	1/43 (2,3%)
Duodenum	6/43 (14,0%)	-	-	-	-	-	-	1/43 (2,3%)	1/43 (2,3%)
MGIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UGIB	1/43 (2,3%)	-	1/43 (2,3%)	-	-	-	2/43 (4,7%)	2/43 (4,7%)	1/43 (2,3%)

Tabelle 34: Blutungsquellen bei nosokomialen Blutungen ohne Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.7 Blutungsquellen bei Phenprocoumon-Einnahme

97/729 (13,3%) Patienten mit GIB hatten Phenprocoumon eingenommen. Die Blutungsquellen wurden nach der Höhe der International Normalized Ratio (INR) analysiert.

3.3.7.1 INR <2,00

22/97 (22,7%) der Patienten mit einer Phenprocoumontherapie hatten einen INR-Wert unter 2,00. Es wurden 24 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren das Kolondivertikel (5/24; 20,8%) und Ulcera ventriculi et duodeni (jeweils 3/24; 12,5%).

	Ulkus	Erosion	Mallory-Weiss	Angiodysplasien	Divertikel	Tumor	postinterventionell	NSAR-Läsion
Ösophagus	-	-	1/24 (4,2%)	-	-	-	-	-
Magen	3/24 (12,5%)	2/24 (8,3%)	-	1/24 (4,2%)	-	1/24 (4,2%)	-	1/24 (4,2%)
Duodenum	3/24 (12,5%)	-	-	-	-	-	-	-
MGIB	2/24 (8,3%)	-	-	1/24 (4,2%)	-	1/24 (4,2%)	-	-
UGIB	-	-	-	2/24 (8,3%)	5/24 (20,8%)	-	1/24 (4,2%)	-

Tabelle 35: Blutungsquellen bei Patienten mit einer Phenprocoumontherapie und INR<2,00 (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.7.2 INR 2,00-3,00

37/97 (38,1%) der Patienten mit einer Phenprocoumontherapie hatten einen INR-Wert zwischen 2,00 und 2,99. Es wurden 37 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren das Ulcus duodeni (7/37; 18,9%) und das Kolondivertikel (5/37; 13,5%).

	Ulkus	Varizen	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss	Angiodysplasien	Divertikel	Tumor	postinterventionell
Ösophagus	-	1/37 (2,7%)	-	1/37 (2,7%)	2/37 (5,4%)	-	-	-	1/37 (2,7%)
Magen	3/37 (8,1%)	-	1/37 (2,7%)	-	-	3/37 (8,1%)	-	3/37 (8,1%)	2/37 (5,4%)
Duodenum	7/37 (18,9%)	-	-	-	-	1/37 (2,7%)	-	-	-
MGIB	-	-	-	-	-	1/37 (2,7%)	-	-	-
UGIB	-	-	-	-	-	3/37 (8,1%)	5/37 (13,5%)	3/37 (8,1%)	-

Tabelle 36: Blutungsquellen bei Patienten mit einer Phenprocoumontherapie und INR 2,00-3,00 (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.7.3 INR 3,00-4,00

14/97 (14,4%) der Patienten mit einer Phenprocoumontherapie hatten einen INR-Wert zwischen 3,00 und 4,00 gehabt. Es wurden 15 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren das Kolondivertikel (6/15; 40%), NSAR-Läsionen im Kolon (3/15; 20%) und das Ulkus ventriculi (2/15; 13,3%).

	Ulkus	Varizen	Angiodysplasien	Divertikel	postinterventionell	NSAR-Läsion
Ösophagus	-	1/15 (6,7%)	-	-	-	-
Magen	2/15 (13,3%)	-	-	-	-	-
Duodenum	1/15 (6,7%)	-	-	-	-	-
MGIB	-	-	-	-	-	-
UGIB	-	-	1/15 (6,7%)	6/15 (40,0%)	1/15 (6,7%)	3/15 (20,0%)

Tabelle 37: Blutungsquellen bei Patienten mit einer Phenprocoumontherapie und INR 3,00-4,00 (Abkürzungen siehe 5.2)

3.3.7.4 INR>4,00

24/97 (24,7%) der Patienten mit einer Phenprocoumontherapie hatten einen INR-Wert größer 4,00 gehabt. Es wurden 24 Blutungsquellen gefunden. Die häufigsten Blutungsquellen waren das Ulkus ventriculi (6/24; 25,0%), duodenale Angiodysplasien (4/24; 16,7%) und die hämorrhagische Refluxösophagitis (3/24; 12,5%).

	Ulkus	Erosion	Reflux	Mallory-Weiss	Angiodysplasien	Divertikel	postinterventionell	Ischämisch
Ösophagus	-	-	3/24 (12,5%)	1/24 (4,2%)	-	-	-	-
Magen	6/24 (25,0%)	1/24 (4,2%)	-	-	1/24 (4,2%)	-	-	-
Duodenum	-	-	-	-	4/24 (16,7%)	-	2/24 (8,3%)	-
MGIB	1/24 (4,2%)	1/24 (4,2%)	-	-	-	-	-	-
UGIB	-	-	-	-	2/24 (8,3%)	1/24 (4,2%)	-	1/24 (4,2%)

Tabelle 38: Blutungsquellen bei Patienten mit einer Phenprocoumontherapie und INR>4,00 (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4 Blutungsverlauf

3.4.1 Forrest-Klassifikation

224 OGIB waren Ulkusblutungen. Davon standen 138/224 (61,3%) im Zusammenhang mit TAH/AK, 86/224 (38,7%) nicht. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Blutungen mit und ohne TAH/AK errechnet werden ($p>0,1$).

	gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK
I a	26/224 (11,6%)	14/26 (53,8%)	12/26 (46,2%)
I b	36/224 (16,0%)	27/36 (75,0%)	9/36 (25,0%)
II a	53/224 (23,7%)	28/53 (52,8%)	25/53 (47,2%)
II b	20/224 (8,9%)	16/20 (80,0%)	4/20 (20,0%)
II c	45/224 (20,1%)	28/45 (62,2%)	17/45 (37,8%)
III	44/224 (19,6%)	25/44 (56,8%)	19/44 (43,2%)

Tabelle 39: Verteilung der Forrest-Stadien bei der OGIB (Abkürzungen siehe 5.2)

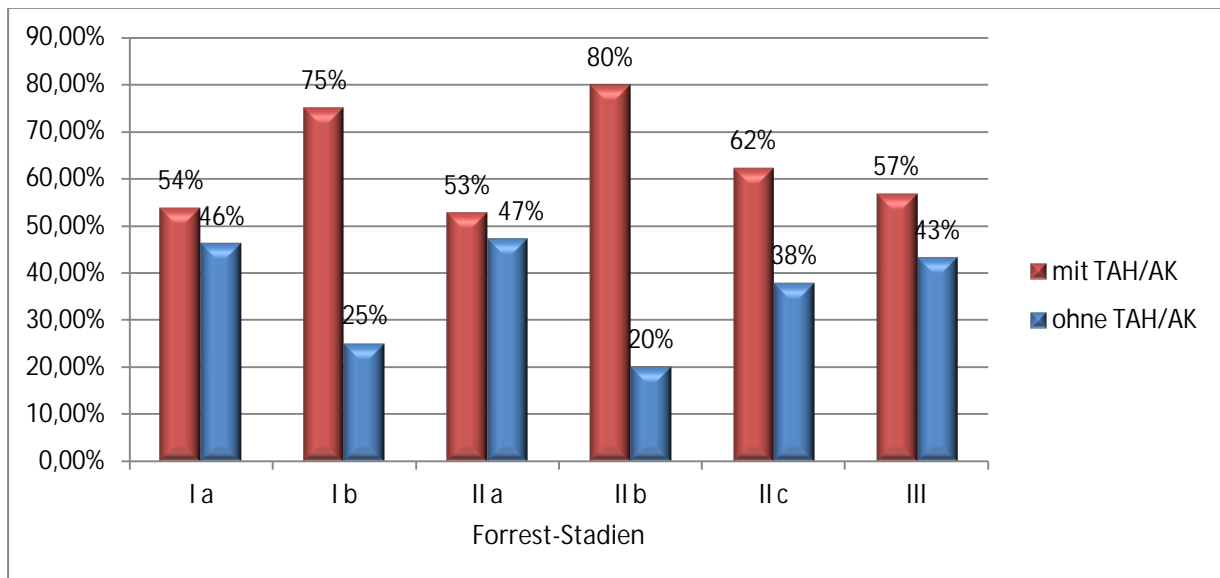


Abbildung 8: Verteilung der Forrest-Stadien bei der OGIB (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.2 Blutungsscores bei der oberen gastrointestinalen Blutung

Der mittlere Rockall-Score (RS) für OGIB in unserem Kollektiv betrug $6,1 \pm 2,8$. Die Untergruppe mit TAH/AK hatte signifikant höhere Werte als die Untergruppe ohne TAH/AK ($6,5 \pm 2,8$ vs. $5,7 \pm 2,8$; $p<0,001$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Auch bei der NVOGIB konnten für die Blutungen mit TAH/AK signifikant höhere RS-Werte festgestellt werden als ohne TAH/AK ($6,4 \pm 2,7$ vs. $5,2 \pm 2,7$; $p<0,001$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

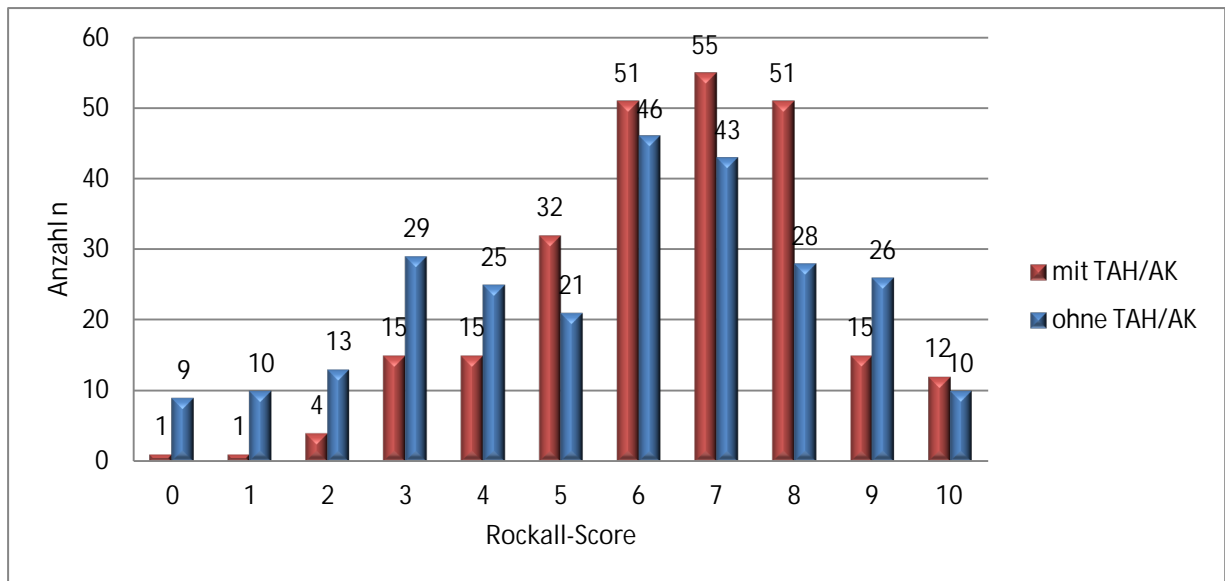


Abbildung 9: Anzahl n der Patienten nach Rockall-Score bei OGIB in Abhängigkeit von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

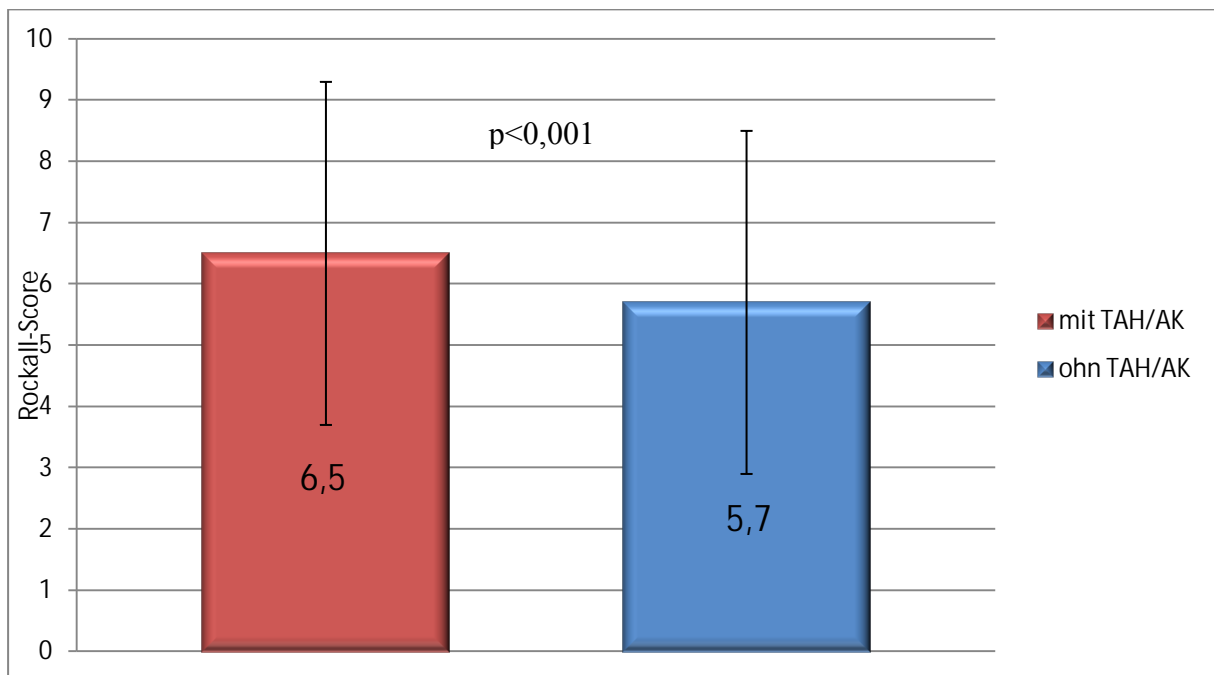


Abbildung 10: Mittlerer Rockall-Score (RS) in Abhängigkeit von der Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

Der mittlere Glasgow-Blatchford-Score (GBS) betrug $11,8 \pm 6,0$. Die Untergruppe mit TAH/AK hatte keine signifikant höheren Werte als die Untergruppe ohne TAH/AK ($12,2 \pm 6,0$ vs. $11,5 \pm 6,0$; $p < 0,1$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Bei der NVOGIB konnten signifikant höhere GBS-Werte für die Blutungen mit TAH/AK festgestellt werden ($12,1 \pm 5,4$ vs. $10,5 \pm 5,4$; $p < 0,01$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

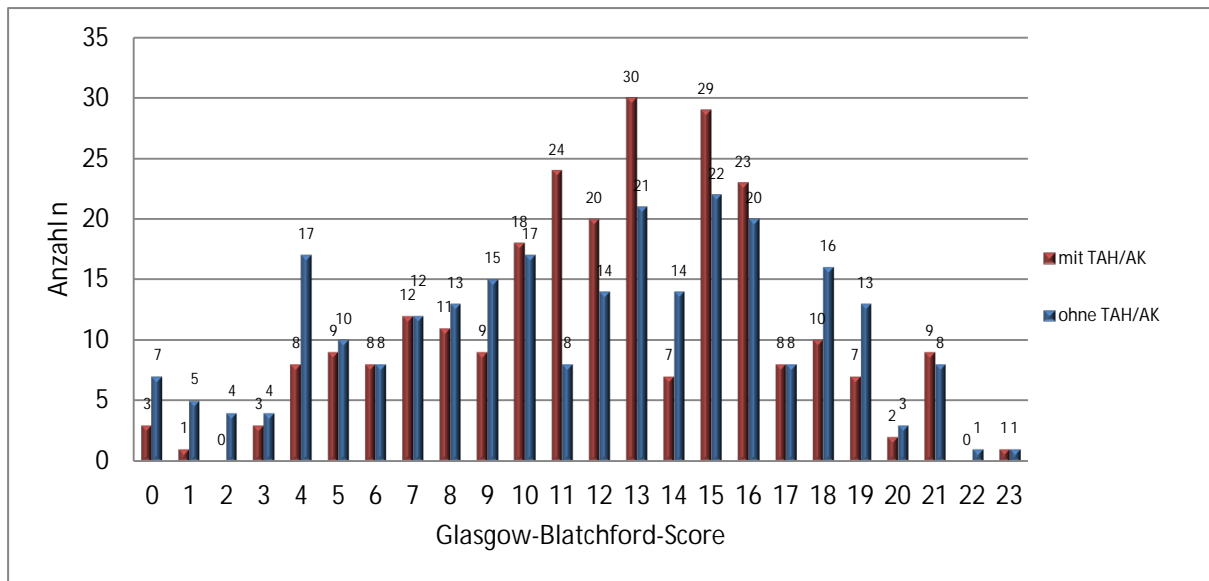


Abbildung 11: Anzahl n der Patienten nach Glasgow-Blatchford-Score bei OGIB in Abhängigkeit von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

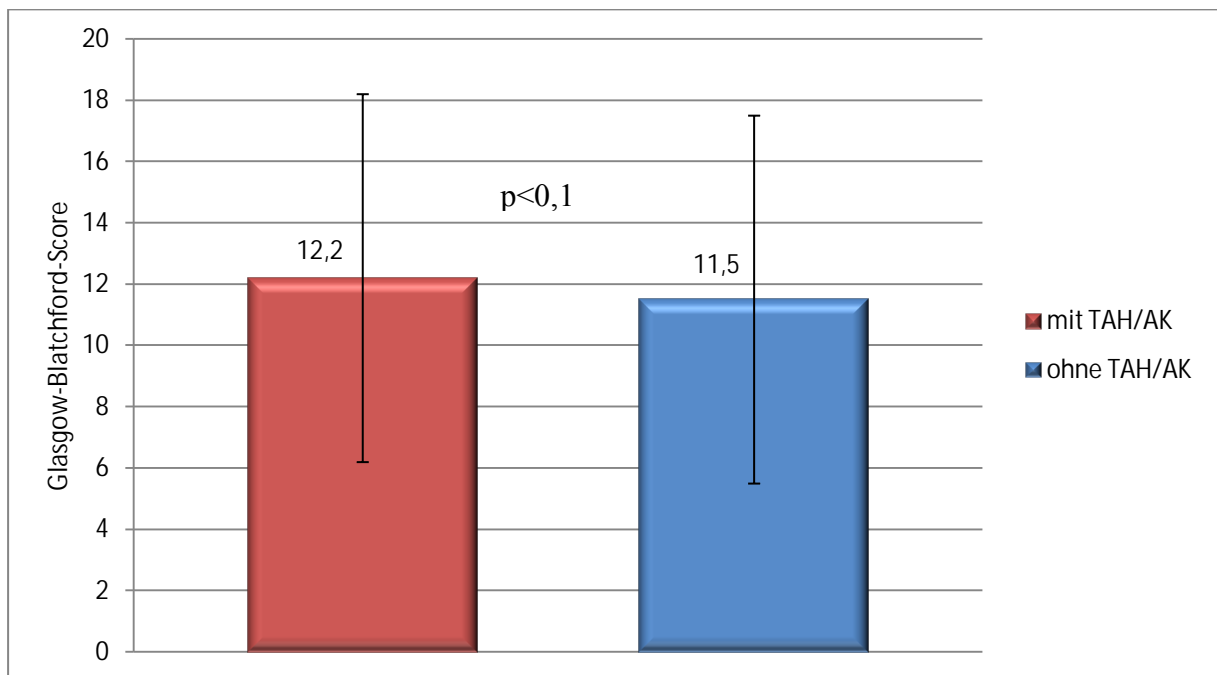


Abbildung 12: Mittlerer Glasgow-Blatchford-Score (GBS) in Abhängigkeit von der Einnahme von TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.3 Hämoglobinwert bei Aufnahme

Der mittlere bei Aufnahme in die Klinik gemessene Hämoglobinwert betrug für die Gesamtpopulation $8,9 \pm 2,9$ g/dl. Insgesamt wurden bei den Patienten mit TAH/AK signifikant niedrigere Hämoglobinwerte gemessen als ohne TAH/AK ($8,6 \pm 4,9$ g/dl vs. $9,3 \pm 4,9$ g/dl; $p < 0,05$, U-Test nach Mann-Whitney).

	gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	$8,7 \pm 4,8$ g/dl	$8,4 \pm 4,5$ g/dl	$8,9 \pm 4,5$ g/dl	n. s
VOGIB	$7,5 \pm 4,5$ g/dl	$9,1 \pm 4,1$ g/dl	$7,3 \pm 4,1$ g/dl	n. s
NVOGIB	$8,9 \pm 4,5$ g/dl	$8,4 \pm 4,1$ g/dl	$9,5 \pm 4,1$ g/dl	$< 0,01$
MGIB	$7,8 \pm 4,8$ g/dl	$8,0 \pm 4,5$ g/dl	$7,6 \pm 4,5$ g/dl	n. s
UGIB	$10,1 \pm 4,8$ g/dl	$9,1 \pm 4,5$ g/dl	$11,4 \pm 4,5$ g/dl	$< 0,0001$

Tabelle 40: Mittlerer Hämoglobinwert (Abkürzungen siehe 5.2)

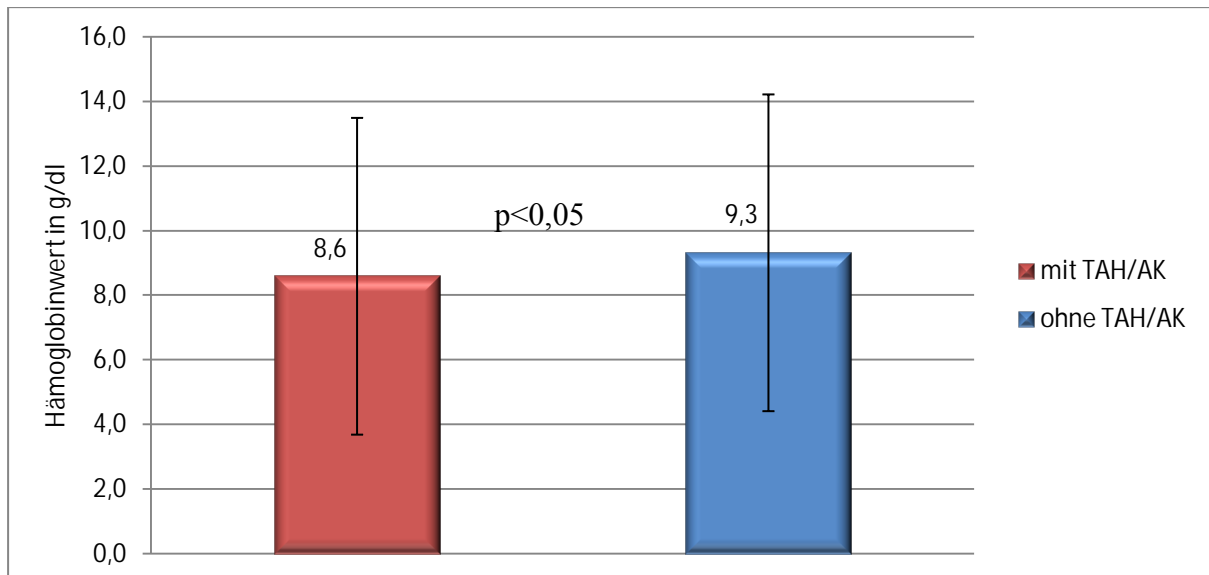


Abbildung 13: Mittlerer Hämoglobinwert (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.4 Transfusionsbedarf

52,9% der Patienten benötigten eine Bluttransfusion.

Bei einer GIB unter der Einnahme von TAH/AK benötigten signifikant mehr Patienten eine Transfusion als ohne TAH/AK (57,6% vs. 47,9%; $p < 0,01$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Im Mittel wurden $1,7 \pm 2,3$ Erythrozytenkonzentrate pro Patient transfundiert. Die mittlere Anzahl an transfundierten EK war bei den Patienten mit TAH/AK signifikant höher als bei den Patienten ohne TAH/AK (1,8 vs. 1,7; $p < 0,0001$, U-Test nach Mann-Whitney).

	gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	$1,8 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,5$	$1,7 \pm 1,5$	n. s.
VOGIB	$2,5 \pm 1,6$	$1,3 \pm 1,4$	$2,7 \pm 1,4$	n. s.
NVOGIB	$1,7 \pm 1,6$	$1,9 \pm 1,4$	$1,3 \pm 1,4$	$< 0,001$
MGIB	$2,4 \pm 1,8$	$2,1 \pm 1,5$	$2,6 \pm 1,5$	n. s.
UGIB	$1,1 \pm 1,8$	$1,4 \pm 1,5$	$0,8 \pm 1,5$	$< 0,01$

Tabelle 41: Mittlere Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate pro Patient (Abkürzungen siehe 5.2)

	gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	295/513 (57,5%)	156/252 (61,9%)	139/261 (53,3%)	n. s.
VOGIB	63/77 (81,8%)	4/7 (57,1%)	59/70 (84,3%)	n. s.
NVOGIB	232/436 (53,2%)	152/245 (62,0%)	80/191 (41,9%)	$< 0,0001$
MGIB	24/40 (60,0%)	10/17 (58,8%)	14/23 (60,9%)	n. s.
UGIB	67/176 (38,1%)	50/105 (47,6%)	17/71 (23,9%)	$< 0,01$

Tabelle 42: Anteil der Patienten mit mindestens einer Transfusion (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.5 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Von den 729 Patienten mit gastrointestinalen Blutungen mussten 361 (49,6%) auf der Intensivstation überwacht werden. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug für die Gesamtpopulation 2,1 Tage.

Die Patienten mit Blutungen unter TAH/AK waren signifikant häufiger intensivpflichtig als Patienten ohne TAH/AK (54,0% vs. 44,8%; $p < 0,05$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Die Patienten lagen signifikant länger auf der Intensivstation als Patienten ohne TAH/AK (3,0 vs. 1,2 Tage; $p < 0,001$, U-Test nach Mann-Whitney).

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	293/513 (57,1%)	150/252 (59,5%)	143/261 (54,8%)	n. s.
VOGIB	76/77 (98,7%)	7/7 (100,0%)	69/70 (98,6%)	n. s.
NVOGIB	217/436 (49,8%)	143/245 (58,4%)	74/191 (38,7%)	$< 0,0001$
MGIB	13/40 (32,5%)	7/17 (41,2%)	6/23 (26,1%)	n. s.
UGIB	55/176 (31,3%)	45/105 (42,9%)	10/71 (14,1%)	$< 0,0001$

Tabelle 43: Anzahl der Patienten mit Aufenthalt auf der Intensivstation (Abkürzungen siehe 5.2)

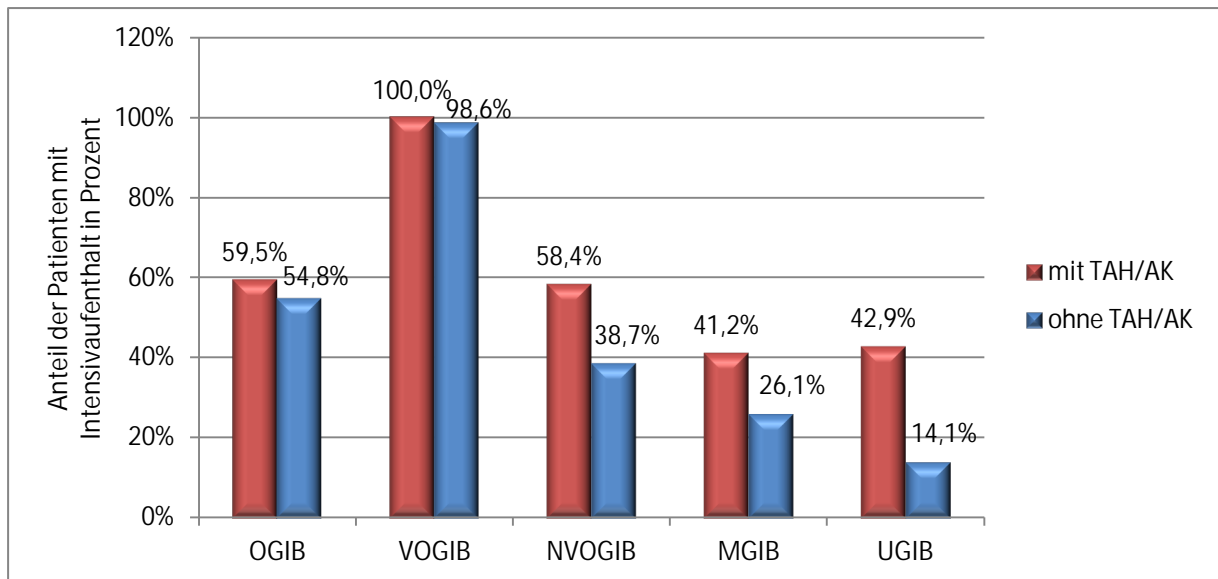


Abbildung 14: Patienten mit Intensivaufenthalt (Abkürzungen siehe 5.2)

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	2,5±3,7	3,6±3,1	1,4±3,1	<0,01
VOGIB	2,6±3,1	2,1±2,8	2,6±2,8	n. s.
NVOGIB	2,5±3,2	3,7±2,8	0,9±2,8	<0,0001
MGIB	1,0±3,6	1,3±3,1	0,7±3,1	n. s.
UGIB	1,2±3,6	1,7±3,1	0,5±3,1	<0,0001

Tabelle 44: Mittlere Anzahl der Tage auf Intensivstation (Abkürzungen siehe 5.2)

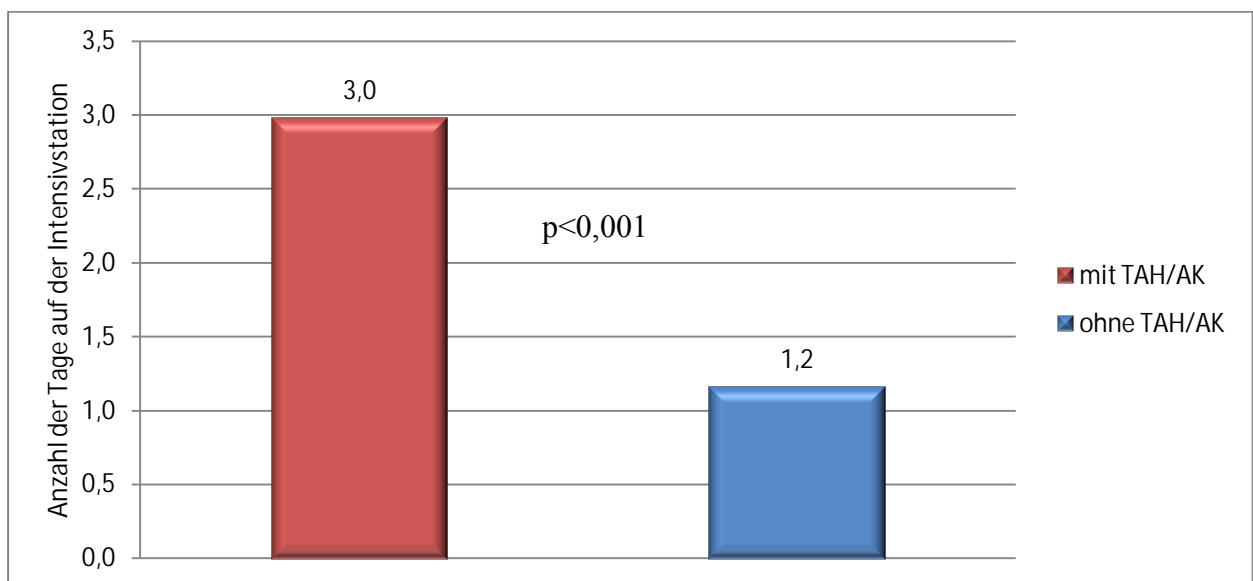


Abbildung 15: Vergleich der mittleren Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.6 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug für die Gesamtpopulation $11,9 \pm 12,6$ Tage.

Die Patienten mit Blutungen unter TAH/AK lagen signifikant länger im Krankenhaus als die Patienten ohne TAH/AK (14,6 vs. 9,0 Tage; $p < 0,0001$, U-Test nach Mann-Whitney).

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	$12,6 \pm 10,3$ Tage	$16,1 \pm 8,9$ Tage	$9,2 \pm 8,9$ Tage	$< 0,0001$
VOGIB	$13,8 \pm 9,0$ Tage	$13,1 \pm 8,0$ Tage	$13,8 \pm 8,0$ Tage	n. s.
NVOGIB	$12,4 \pm 9,0$ Tage	$16,1 \pm 8,0$ Tage	$7,5 \pm 8,0$ Tage	$< 0,0001$
MGIB	$13,7 \pm 10,2$ Tage	$14,1 \pm 8,9$ Tage	$13,3 \pm 8,9$ Tage	n. s.
UGIB	$9,5 \pm 10,2$ Tage	$11,3 \pm 8,9$ Tage	$6,9 \pm 8,9$ Tage	$< 0,01$

Tabelle 45: Mittlere Anzahl der Tage im Krankenhaus (Abkürzungen siehe 5.2)

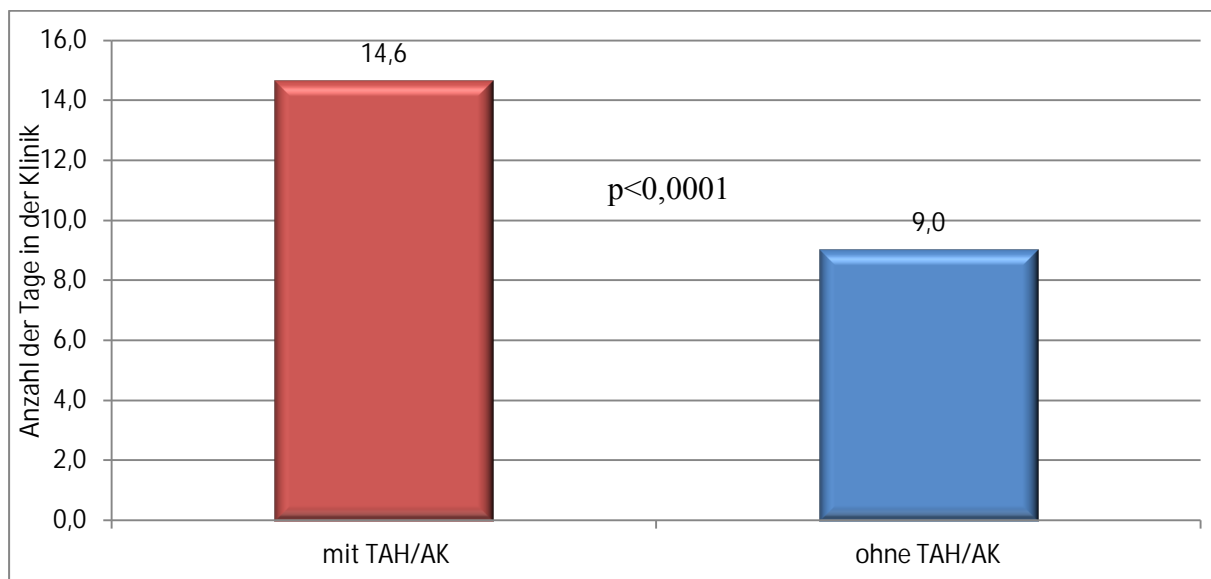


Abbildung 16: Vergleich der mittleren Verweildauer in der Klinik in Tagen (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.7 Rezidive

Insgesamt traten 45/729 (6,2%) Rezidivblutungen auf. Mit TAH/AK lag die Rezidivrate bei 5,1%, ohne bei 7,4%. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne TAH/AK konnte nicht beobachtet werden.

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	32/513 (6,2%)	12/252 (4,8%)	20/261 (7,7%)	n. s.
VOGIB	13/77 (16,9%)	0/7 (0%)	13/70 (18,6%)	n. s.
NVOGIB	19/436 (4,4%)	12/245 (4,9%)	7/191 (3,7%)	n. s.
MGIB	5/40 (12,5%)	1/17 (5,9%)	4/23 (17,4%)	n. s.
UGIB	8/176 (4,5%)	6/105 (5,7%)	2/71 (2,8%)	n. s.

Tabelle 46: Rezidivrate (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.8 Anzahl der Operationen

Insgesamt wurden 10/729 (1,4%) Patienten im Rahmen von gastrointestinalen Blutungen operiert. Mit TAH/AK waren es 1,1%, ohne TAH/AK 1,7%. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne TAH/AK. Die Indikationen für die Operation waren: Ulzera ventriculi in zwei Fällen, Ulzera duodeni in drei Fällen, Magentumoren in drei Fällen, eine ausgeprägte Ischämie des Kolons und eine schwere Divertikelblutung.

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	8/513 (1,6%)	3/252 (1,2%)	5/261 (1,9%)	n. s.
VOGIB	0/77 (0%)	0/7 (0%)	0/70 (0%)	n. s.
NVOGIB	8/436 (1,8%)	3/245 (1,2%)	5/191 (2,6%)	n. s.
MGIB	0/40 (0%)	0/17 (0%)	0/23 (0%)	n. s.
UGIB	2/176 (1,1%)	1/105 (1,0%)	1/71 (1,4%)	n. s.

Tabelle 47: Anzahl der Operationen (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.9 Todesfälle

3.4.9.1 Mortalität

Insgesamt starben 80/729 (11,0%) Patienten nach GIB. Die Mortalität mit TAH/AK lag bei 10,4%, ohne TAH/AK bei 11,5%. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne TAH/AK konnte nicht festgestellt werden. Lediglich bei der UGIB starben signifikant mehr Patienten, die TAH/AK eingenommen hatten.

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	65/513 (12,7%)	26/252 (10,3%)	39/261 (14,9%)	n. s.
VOGIB	18/77 (23,4%)	1/7 (14,3%)	17/70 (24,3%)	n. s.
NVOGIB	47/436 (10,8%)	25/245 (10,2%)	22/191 (11,5%)	n. s.
MGIB	3/40 (7,5%)	2/17 (11,8%)	1/23 (4,3%)	n. s.
UGIB	12/176 (6,8%)	11/105 (10,5%)	1/71 (1,4%)	<0,05

Tabelle 48: Anzahl der Todesfälle und Mortalität (Abkürzungen siehe 5.2)

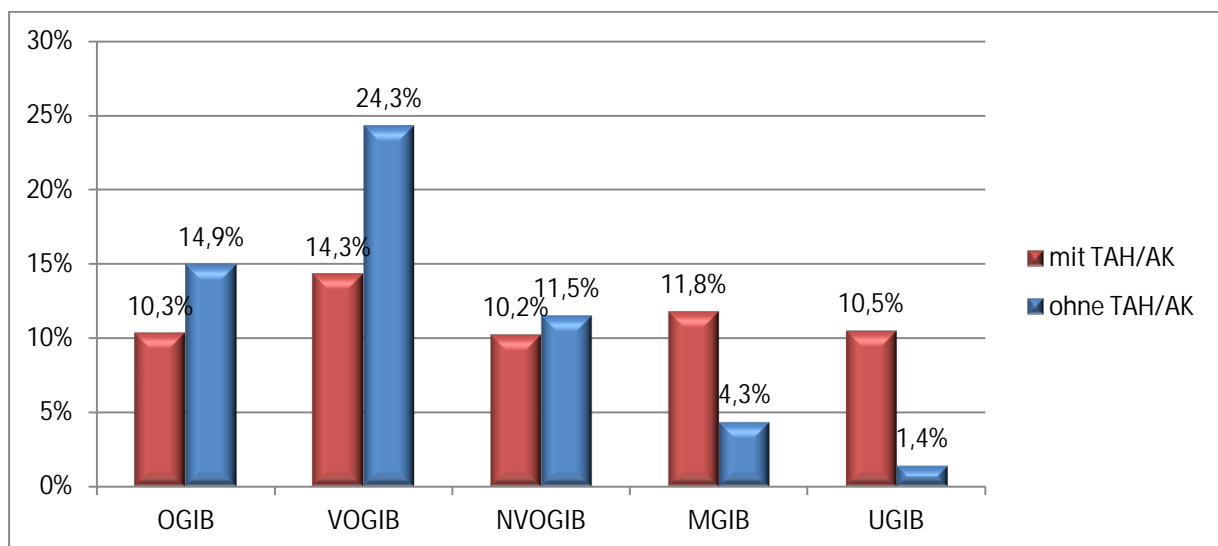


Abbildung 17: Mortalität (Abkürzungen siehe 5.2)

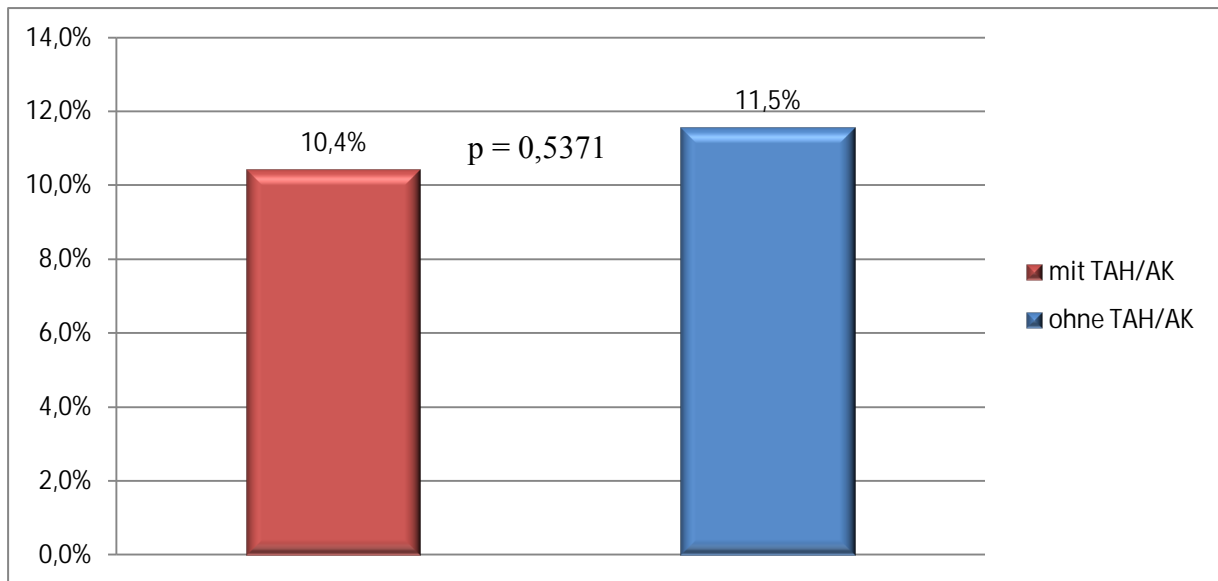


Abbildung 18: Mortalität der gastrointestinalen Blutung mit und ohne TAH/AK (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.9.2 Mortalität der Rezidivblutung

Die Gesamtmortalität nach Rezidivblutungen betrug 22% (10/45). Man erkennt keinen Einfluss von der Einnahme von TAH/AK.

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK
OGIB	9/32 (28,1%)	3/12 (25,0%)	6/20 (30,0%)
VOGIB	6/13 (46,2%)	0/13 (0%)	6/13 (46,2%)
NVOGIB	3/19 (15,8%)	3/12 (25,0%)	0/7 (0%)
MGIB	1/5 (20,0%)	0/1 (0%)	1/4 (25,0%)
UGIB	0/8 (0%)	0/6 (0%)	0/2 (0%)

Tabelle 49: Mortalität der Rezidivblutung (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.9.3 Mortalität nach chirurgischer Blutstillung

Die Mortalität nach chirurgischer Blutstillung war mit 40% (4/10) sehr hoch. Alle Patienten, die TAH/AK eingenommen hatten und wegen einer NVOGIB operiert werden mussten, sind verstorben.

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK
OGIB	4/8 (50%)	3/3 (100%)	1/5 (20%)
VOGIB	0	0	0
NVOGIB	4/8 (50%)	3/3 (100%)	1/5 (20%)
MGIB	0	0	0
UGIB	0/2 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)

Tabelle 50: Mortalität nach chirurgischer Blutstillung (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.9.4 Mortalität ambulant/nosokomial

Die Mortalität der ambulanten GIB lag bei 8,9% (48/538), die der nosokomialen bei 16,8% (32/191).

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK
OGIB	42/363 (11,6%)	11/138 (8,0%)	31/225 (13,8%)
VOGIB	26/68 (38,2%)	1/7 (14,3%)	15/61 (24,6%)
NVOGIB	16/295 (5,4%)	10/131 (7,6%)	16/164 (9,8%)
MGIB	2/37 (5,4%)	1/14 (7,1%)	1/23 (4,3%)
UGIB	4/138 (2,9%)	3/74 (4,1%)	91/64 (1,6%)

Tabelle 51: Mortalität der ambulanten Blutung (Abkürzungen siehe 5.2)

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK
OGIB	23/150 (15,3%)	15/114 (13,2%)	8/36 (22,2%)
VOGIB	2/9 (22,2%)	0	2/9 (22,2%)
NVOGIB	21/141 (14,9%)	15/114 (13,2%)	6/27 (22,2%)
MGIB	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)	0
UGIB	8/38 (21,1%)	8/31 (25,8%)	0/7 (0,0%)

Tabelle 52: Mortalität der nosokomialen Blutung (Abkürzungen siehe 5.2)

3.4.9.5 Todesursachen

Die mit Abstand häufigsten Todesursachen waren der hämorrhagische (22/80; 27,5%) und der septische Schock (18/80; 22,5%) sowie das Leberversagen (9/80; 11,3%).

	Leber- versagen	Pneu- monie	hämorrhagi- scher Schock	kardiogener Schock	Nieren- versagen	Darm- ischämie	septischer Schock	Asystol- ie	AML MOF	Herzinsuf- fizienz	Herzinf- arkt	Tumor	Schlag- anfall	unklar	Perfo- ration
Gesamt	9/80 (11,3%)	8/80 (10,0%)	22/80 (27,5%)	7/80 (8,8%)	5/80 (6,3%)	2/80 (2,5%)	18/80 (22,5%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)
OGIB	8/65 (12,3%)	8/65 (12,3%)	21/65 (32,3%)	4/65 (6,2%)	4/65 (6,2%)	2/65 (3,1%)	16/65 (24,6%)	1/65 (1,5%)	-	1/65 (1,5%)	-	1/65 (1,5%)	1/65 (1,5%)	1/65 (1,5%)	-
OGIB mit	-	3/26 (11,5%)	5/26 (19,2%)	2/26 (7,7%)	2/26 (7,7%)	2/26 (7,7%)	8/26 (30,8%)	1/26 (3,8%)	-	1/26 (3,8%)	-	1/26 (3,8%)	-	1/26 (3,8%)	-
OGIB ohne	8/39 (20,5%)	2/39 (5,1%)	16/39 (41,0%)	2/39 (5,1%)	2/39 (5,1%)	-	8/39 (20,5%)	-	-	-	-	-	1/39 (2,6%)	-	-
VOGIB	6/18 (30%)	-	7/18 (38,9%)	-	2/18 (11,1%)	-	2/18 (11,1%)	-	-	-	-	-	-	-	-
VOGIB mit	-	-	-	-	1/1 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VOGIB ohne	6/17 (35,3%)	-	7/17 (41,2%)	-	1/17 (5,9%)	-	2/17 (11,8%)	-	-	-	-	-	-	-	-
NVOGIB	2/47 (4,3%)	5/47 (10,6%)	13/47 (27,7%)	4/47 (8,5%)	2/47 (4,3%)	2/47 (4,3%)	14/47 (29,8%)	1/47 (2,1%)	-	1/47 (2,1%)	-	1/47 (2,1%)	1/47 (2,1%)	1/47 (2,1%)	-
NVOGIB mit	-	3/25 (12%)	5/25 (20%)	2/25 (8%)	1/25 (4%)	2/25 (8%)	8/25 (32%)	1/25 (4%)	-	1/25 (4%)	-	1/25 (4%)	-	1/25 (4%)	-
NVOGIB ohne	2/22 (9,1%)	2/22 (9,1%)	8/22 (36,4%)	2/22 (9,1%)	1/22 (4,5%)	-	6/22 (27,3%)	-	-	-	-	-	1/22 (4,5%)	-	-
MGIB	1/3 (33,3%)	-	-	-	1/3 (33,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1/3 (33,3%)	-
MGIB mit	-	-	-	-	1/2 (50%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1/2 (50%)	-
MGIB ohne	1/1 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UGIB	-	3/12 (25%)	1/12 (8,3%)	3/12 (25%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	1/12 (8,3%)	-	1/12 (8,3%)	-	-	-	1/12 (8,3%)
UGIB mit	-	3/11 (27,3%)	1/11 (9,1%)	3/11 (27,3%)	-	-	1/11 (9,1%)	-	1/11 (9,1%)	-	1/11 (9,1%)	-	-	-	1/11 (9,1%)
UGIB ohne	-	-	-	-	-	-	1/1 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 53: Todesursachen (Abkürzungen siehe 5.2)

3.5 Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

3.5.1 Medikamente

374 Patienten haben TAH/AK eingenommen. Das häufigste Medikament war ASS (229/374; 61,2%). Es gab sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien.

	Gesamt	OGIB	VOGIB	NVOGIB	MGIB	UGIB
ASS	229/374 (61,2%)	165/252 (65,5%)	4/7 (57,1%)	161/245 (65,7%)	12/17 (70,6%)	52/105 (49,5%)
Clopidogrel	49/374 (13,1%)	36/252 (14,3%)	-	36/245 (14,7%)	2/17 (11,8%)	11/105 (10,5%)
Phenprocoumon	97/374 (25,9%)	58/252 (23,0%)	2/7 (28,6%)	56/245 (22,9%)	6/17 (35,3%)	33/105 (31,4%)
unfraktioniertes Heparin	44/374 (11,8%)	34/252 (13,5%)	-	34/245 (13,9%)	3/17 (17,6%)	7/105 (6,7%)
niedermolekulares Heparin	83/374 (22,2%)	58/252 (23,0%)	1/7 (14,3%)	57/245 (23,3%)	-	25/105 (23,8%)
Dipyridamol	4/374 (1,1%)	2/252 (0,8%)	-	2/245 (0,8%)	-	2/105 (1,9%)

Tabelle 54: Übersicht über alle eingenommenen Medikamente (Abkürzungen siehe 5.2)

3.5.2 Monotherapien

ASS (124/374; 33,2%) war das am häufigsten eingenommene Medikament, gefolgt von Phenprocoumon (68/374; 18,2%) und NMH (48/374; 12,8%). Dipyridamol wurde nicht als Monotherapie eingenommen.

	Gesamt	OGIB	VOGIB	NVOGIB	MGIB	UGIB
ASS	124/374 (33,2%)	83/252 (32,9%)	4/7 (57,1%)	79/245 (32,2%)	8/17 (47,1%)	33/105 (31,4%)
Clopidogrel	9/374 (2,4%)	4/252 (1,6%)	-	4/245 (1,6%)	1/17 (5,9%)	4/105 (3,8%)
Phenprocoumon	68/374 (18,2%)	39/252 (15,5%)	2/7 (28,6%)	37/245 (15,1%)	3/17 (17,6%)	26/105 (24,8%)
UFH	11/374 (2,9%)	7/252 (2,8%)	-	7/245 (2,9%)	1/17 (5,9%)	3/105 (2,9%)
NMH	48/374 (12,8%)	29/252 (11,5%)	1/7 (14,3%)	28/245 (11,4%)	-	19/105 (18,1%)

Tabelle 55: Häufigkeiten der eingenommenen Monotherapien (Abkürzungen siehe 5.2)

3.5.3 Kombinationstherapien

Die am häufigsten vorkommende Kombinationstherapie war ASS+Phenprocoumon (24/374; 6,4%), dicht gefolgt von ASS+NMH (23/374; 6,1%).

	Gesamt	OGIB	VOGIB	NVOGIB	MGIB	UGIB
ASS+Clopidogrel	17/374 (4,5%)	13/252 (5,2%)	-	13/245 (5,3%)	-	4/105 (3,8%)
ASS+Phenprocoumon	24/374 (6,4%)	17/252 (6,7%)	-	17/245 (6,9%)	2/17 (11,8%)	5/105 (4,8%)
ASS+UFH	19/374 (5,1%)	17/252 (6,7%)	-	17/245 (6,9%)	-	2/105 (1,9%)
ASS+NMH	23/374 (6,1%)	20/252 (7,9%)	-	20/245 (8,2%)	-	3/105 (2,9%)
ASS+Dipyridamol	3/374 (0,8%)	2/252 (0,8%)	-	2/245 (0,8%)	-	1/105 (1,0%)
ASS+Clopidogrel+UFH	11/374 (2,9%)	8/252 (3,2%)	-	8/245 (3,3%)	1/17 (5,9%)	2/105 (1,9%)
ASS+Clopidogrel+NMH	6/374 (1,6%)	5/252 (2,0%)	-	5/245 (2,0%)	-	1/105 (1,0%)
ASS+NMH+Dipyridamol	1/374 (0,3%)	-	-	-	-	1/105 (1,0%)
Clopidogrel+NMH	3/374 (0,8%)	3/252 (1,2%)	-	3/245 (1,2%)	-	-
Clopidogrel+UFH	2/374 (0,5%)	2/252 (0,8%)	-	2/245 (0,8%)	-	-
Clopidogrel+Phenprocoumon	1/374 (0,3%)	1/252 (0,4%)	-	1/245 (0,4%)	-	-
Phenprocoumon+NMH	3/374 (0,8%)	1/252 (0,4%)	-	1/245 (0,4%)	-	2/105 (1,9%)
ASS+Phenprocoumon+UFH	1/374 (0,3%)	-	-	-	1/17 (5,9%)	-

Tabelle 56: Absolute und relative Häufigkeiten der eingenommenen Kombinationstherapien (Abkürzungen siehe 5.2)

3.5.4 Indikation für TAH/AK

Die häufigste Indikation für die Einnahme von TAH/AK war die koronare Herzkrankheit (144/374; 38,5%), gefolgt von Vorhofflimmern (108/374; 28,9%).

	Gesamt	OGIB	VOGIB	NVOGIB	MGIB	UGIB
KHK	144/374 (38,5%)	105/252 (41,7%)	1/7 (14,3%)	104/245 (42,4%)	7/17 (41,2%)	32/105 (30,5%)
Vorhofflimmern	108/374 (28,9%)	68/252 (27,0%)	2/7 (28,6%)	66/245 (26,9%)	5/17 (29,4%)	35/105 (33,3%)
zerebrale Ischämie	37/374 (9,9%)	23/252 (9,1%)	1/7 (14,3%)	22/245 (9,0%)	-	14/105 (13,3%)
venöse Thrombembolie	33/374 (8,8%)	19/252 (7,5%)	1/7 (14,3%)	18/245 (7,3%)	1/17 (5,9%)	13/105 (12,4%)
PAVK	18/374 (4,8%)	12/252 (4,8%)	-	12/245 (4,9%)	1/17 (5,9%)	5/105 (4,8%)
künstliche Herzklappe	70/374 (18,7%)	54/252 (21,4%)	1/7 (14,3%)	53/245 (21,6%)	5/17 (29,4%)	11/105 (10,5%)
Thromboseprophylaxe	71/374 (19,0%)	53/252 (21,0%)	-	53/245 (21,6%)	1/17 (5,9%)	17/105 (16,2%)
unklar	45/374 (12,0%)	28/252 (11,1%)	2/7 (28,6%)	26/245 (10,6%)	5/17 (29,4%)	12/105 (11,4%)

Tabelle 57: Indikationen für die Einnahme der Medikamente (Abkürzungen siehe 5.2)

3.6 Komorbidität

3.6.1 Helicobacter pylori

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson) zwischen der Anzahl der HP-Infektionen in Abhängigkeit von der Einnahme von TAH/AK in der Gruppe OGIB oder NVOGIB.

	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	46/252 (18,3%)	32/261 (12,3%)	n. s.
VOGIB	1/7 (14,3%)	1/70 (1,4%)	<0,05
NVOGIB	45/245 (18,4%)	31/191 (16,2%)	n. s.

Tabelle 58: Häufigkeit von Helicobacter pylori (Abkürzungen siehe 5.2)

3.6.2 Sonstige Begleiterkrankungen

Die häufigste Begleiterkrankung war die arterielle Hypertonie (402/729; 55,1%), gefolgt von der Niereninsuffizienz (227/729; 31,1%).

	Gesamt	OGIB	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	VOGIB	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	NVOGIB	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	MGIB	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	UGIB	mit TAH/AK	ohne TAH/AK
Diabetes mellitus	174/729 (23,9%)	135/513 (26,3%)	87/252 (34,5%)	48/261 (18,4%)	22/77 (28,6%)	5/7 (71,4%)	17/70 (24,3%)	113/436 (25,9%)	82/245 (33,5%)	31/191 (16,2%)	6/40 (15,0%)	4/17 (23,5%)	2/23 (8,7%)	33/176 (18,8%)	23/105 (21,9%)	10/71 (14,1%)
Vorhofflimmern	177/729 (24,3%)	121/513 (23,6%)	96/252 (38,1%)	25/261 (9,6%)	4/77 (5,2%)	2/7 (28,6%)	2/70 (2,9%)	117/436 (26,8%)	94/245 (38,4%)	23/191 (12,0%)	6/40 (15,0%)	6/17 (35,3%)	0,0%	50/176 (28,4%)	47/105 (44,8%)	3/71 (4,2%)
Niereninsuffizienz	227/729 (31,1%)	173/513 (33,7%)	108/252 (42,9%)	65/261 (24,9%)	21/77 (27,3%)	1/7 (14,3%)	20/70 (28,6%)	152/436 (34,9%)	107/245 (43,7%)	45/191 (23,6%)	10/40 (25,0%)	8/17 (47,1%)	2/23 (8,7%)	44/176 (25,0%)	34/105 (32,4%)	10/71 (14,1%)
arterielle Hypertonie	402/729 (55,1%)	276/513 (53,8%)	178/252 (70,6%)	98/261 (37,5%)	30/77 (39,0%)	5/7 (71,4%)	25/70 (35,7%)	246/436 (56,4%)	173/245 (70,6%)	73/191 (38,2%)	24/40 (60,0%)	13/17 (76,5%)	11/23 (47,8%)	102/176 (58,0%)	75/105 (71,4%)	27/71 (38,0%)
PAVK	70/729 (9,6%)	54/513 (10,5%)	44/252 (17,5%)	10/261 (3,8%)	1/77 (1,3%)	0,0%	1/70 (1,4%)	53/436 (12,2%)	44/245 (18,0%)	9/191 (4,7%)	5/40 (12,5%)	4/17 (23,5%)	1/23 (4,3%)	11/176 (6,3%)	10/105 (9,5%)	1/71 (1,4%)
KHK	170/729 (23,3%)	126/513 (24,6%)	112/252 (44,4%)	14/261 (5,4%)	4/77 (5,2%)	1/7 (14,3%)	3/70 (4,3%)	122/436 (28,0%)	111/245 (45,3%)	11/191 (5,8%)	7/40 (17,5%)	7/17 (41,2%)	0,0%	37/176 (21,0%)	37/105 (35,2%)	0,0%
zerebrale Ischämie	90/729 (12,3%)	63/513 (12,3%)	51/252 (20,2%)	12/261 (4,6%)	3/77 (3,9%)	1/7 (14,3%)	2/70 (2,9%)	60/436 (13,8%)	50/245 (20,4%)	10/191 (5,2%)	2/40 (5,0%)	2/17 (11,8%)	0,0%	25/176 (14,2%)	22/105 (21,0%)	3/71 (4,2%)
Herzinsuffizienz	115/729 (15,8%)	86/513 (16,8%)	68/252 (27,0%)	18/261 (6,9%)	3/77 (3,9%)	1/7 (14,3%)	2/70 (2,9%)	83/436 (19,0%)	67/245 (27,3%)	16/191 (8,4%)	6/40 (15,0%)	4/17 (23,5%)	2/23 (8,7%)	23/176 (13,1%)	20/105 (19,0%)	3/71 (4,2%)
Depression	59/729 (8,1%)	33/513 (6,4%)	17/252 (6,7%)	16/261 (6,1%)	4/77 (5,2%)	0,0%	4/70 (5,7%)	29/436 (6,7%)	17/245 (6,9%)	12/191 (6,3%)	7/40 (17,5%)	3/17 (17,6%)	4/23 (17,4%)	19/176 (10,8%)	10/105 (9,5%)	9/71 (12,7%)
Schmerzen	151/729 (20,7%)	100/513 (19,5%)	45/252 (17,9%)	55/261 (21,0%)	10/77 (13,0%)	1/7 (14,3%)	9/70 (12,9%)	90/436 (20,6%)	44/245 (18,0%)	46/191 (24,1%)	7/40 (17,5%)	4/17 (23,5%)	3/23 (13,0%)	44/176 (25,0%)	23/105 (21,9%)	21/71 (29,6%)
Leberzirrhose	121/716 (16,6%)	110/513 (21,4%)	17/252 (6,7%)	93/261 (35,6%)	71/77 (92,2%)	6/7 (85,7%)	65/70 (92,9%)	39/436 (8,9%)	11/245 (4,5%)	28/191 (14,7%)	5/40 (12,5%)	2/17 (11,8%)	3/23 (13,0%)	6/176 (3,4%)	4/105 (3,8%)	2/71 (2,8%)
Z.n. Ulkus	50/729 (6,9%)	38/513 (7,4%)	17/252 (6,7%)	21/261 (8,0%)	2/77 (2,6%)	0,0%	2/70 (2,9%)	36/436 (8,3%)	17/245 (6,9%)	19/191 (9,9%)	5/40 (12,5%)	3/17 (17,6%)	2/23 (8,7%)	7/176 (4,0%)	6/105 (5,7%)	1/71 (1,4%)
COPD	45/729 (6,2%)	25/513 (4,9%)	17/252 (6,7%)	8/261 (3,1%)	4/77 (5,2%)	1/7 (14,3%)	3/70 (4,3%)	21/436 (4,8%)	16/245 (6,5%)	5/191 (2,6%)	6/40 (15,0%)	1/17 (5,9%)	5/23 (21,7%)	14/176 (8,0%)	11/105 (10,5%)	3/71 (4,2%)
Alkoholabusus	106/729 (14,5%)	86/513 (16,8%)	25/252 (9,9%)	61/261 (23,4%)	33/77 (42,9%)	4/7 (57,1%)	29/70 (41,4%)	53/436 (12,2%)	21/245 (8,6%)	32/191 (16,8%)	6/40 (15,0%)	1/17 (5,9%)	5/23 (21,7%)	14/176 (8,0%)	7/105 (6,7%)	7/71 (9,9%)
Hyperlipoproteinämie	88/729 (12,1%)	55/513 (10,7%)	47/252 (18,7%)	8/261 (3,1%)	1/77 (1,3%)	0,0%	1/70 (1,4%)	54/436 (12,4%)	47/245 (19,2%)	7/191 (3,7%)	8/40 (20,0%)	5/17 (29,4%)	3/23 (13,0%)	25/176 (14,2%)	18/105 (17,1%)	7/71 (9,9%)
Adipositas	63/729 (8,6%)	35/513 (6,8%)	23/252 (9,1%)	12/261 (4,6%)	5/77 (6,5%)	0,0%	5/70 (7,1%)	30/436 (6,9%)	23/245 (9,4%)	7/191 (3,7%)	10/40 (25,0%)	6/17 (35,3%)	4/23 (17,4%)	18/176 (10,2%)	13/105 (12,4%)	5/71 (7,0%)
Nikotinabusus	64/729 (8,8%)	47/513 (9,2%)	27/252 (10,7%)	20/261 (7,7%)	7/77 (9,1%)	1/7 (14,3%)	6/70 (8,6%)	40/436 (9,2%)	26/245 (10,6%)	14/191 (7,3%)	5/40 (12,5%)	1/17 (5,9%)	4/23 (17,4%)	12/176 (6,8%)	8/105 (7,6%)	4/71 (5,6%)

Tabelle 59: Übersicht über die Begleiterkrankungen (Abkürzungen siehe 5.2)

3.6.3 Anzahl der Begleiterkrankungen je Patient

Durchschnittlich hatte jeder Patient $3,0 \pm 2,1$ Begleiterkrankungen. Zwischen den Patienten mit und ohne TAH/AK konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($3,8 \pm 2$ vs. $2,1 \pm 2$; $p < 0,0001$, U-Test nach Mann-Whitney).

	Gesamt	mit TAH/AK	ohne TAH/AK	p-Wert
OGIB	$3,0 \pm 1,8$	$3,9 \pm 1,7$	$2,2 \pm 1,7$	$< 0,0001$
VOGIB	$2,9 \pm 1,8$	$4,1 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,6$	$< 0,05$
NVOGIB	$3,1 \pm 1,8$	$3,9 \pm 1,6$	$2,0 \pm 1,7$	$< 0,0001$
MGIB	$3,1 \pm 1,8$	$4,4 \pm 1,7$	$2,2 \pm 1,7$	$< 0,001$
UGIB	$2,8 \pm 1,8$	$3,5 \pm 1,7$	$1,6 \pm 1,7$	$< 0,0001$

Tabelle 60: Anzahl der Begleiterkrankungen je Patient (Abkürzungen siehe 5.2)

	Hypothese	p-Wert
1	RS bei OGIB mit TAH/AK höher als ohne TAH/AK 6,5 vs. 5,7	<0,001
2	GBS bei OGIB mit TAH/AK höher als ohne TAH/AK 12,2 vs. 11,5	<0,1
3	Forrest-Stadium bei OGIB mit TAH/AK höher als ohne TAH/AK	>0,1
4	Hb-Wert mit TAH/AK niedriger als ohne TAH/AK 8,6 vs. 9,3 g/dl	<0,05
5	Mehr EK mit TAH/AK als ohne TAH/AK 1,8 vs. 1,7	<0,0001
6	Mehr Patienten mit Transfusion mit TAH/AK als ohne TAH/AK 57,6% vs. 47,9%	<0,01
7	Mehr Patienten mit Aufenthalt auf der Intensivstation mit TAH/AK als ohne TAH/AK 54,0% vs. 44,8%	<0,05
8	Mehr Tage auf der Intensivstation mit TAH/AK als ohne TAH/AK 3,0 vs. 1,2	<0,001
9	Mehr Tage im Krankenhaus mit TAH/AK als ohne TAH/AK 14,6 vs. 9,0	<0,0001
10	Höhere Mortalität mit TAH/AK als ohne TAH/AK 10,4% vs. 11,5%	=0,5371
11	Mehr Rezidive mit TAH/AK als ohne TAH/AK 5,1% vs. 7,4%	=0,2045
12	Mehr Operationen mit TAH/AK als ohne TAH/AK 1,1% vs. 1,7%	=0,9395
13	Mehr Begleiterkrankungen mit TAH/AK als ohne TAH/AK 3,8 vs. 2,1	<0,0001
14	Höheres Alter mit TAH/AK als ohne TAH/AK 74,5 vs. 63,6	<0,0001

Tabelle 61: Zusammenfassung der Ergebnisse (Abkürzungen siehe 5.2)

4. Diskussion

4.1 Die Verteilung der Blutungen im Gastrointestinaltrakt

Von den 729 Blutungen unserer Studie waren 70,4% im oberen Gastrointestinaltrakt lokalisiert. Davon waren wiederum 85,0% NVOGIB und 15% VOGIB. In 5,5% der Fälle lag die Blutungsquelle im mittleren und in 24,1% im unteren Gastrointestinaltrakt. Die Literatur nennt 76-90% Blutungen im oberen, 1-25% im mittleren und 10-24% im unteren Gastrointestinaltrakt.^{40, 43, 56, 105-109}

4.2 Einnahme von TAH/AK

51,3% der Patienten hatten TAH/AK eingenommen. In einer spanischen Studie hatten 26,1% der Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung TAH/AK eingenommen, in einer britischen Studie 46% und in einer US-amerikanischen 66,3%.^{6, 109, 110} Hallas und Ahsberg berichteten in skandinavischen Studien, dass die Verordnung von antithrombotischen Medikamenten in den letzten Jahren stark zugenommen hat.^{66, 111} Da die Bevölkerung in den westlichen Industrienationen zunehmend altert, nimmt die Prävalenz von kardiovaskulären und rheumatologischen Erkrankungen zu. Dieser Umstand zieht die vermehrte Verordnung von TAH/AK und NSAR nach sich.¹¹² Der Zusammenhang zwischen diesen Medikamenten und gastrointestinalen Blutungen ist bereits in mehreren Studien nachgewiesen worden.^{69, 111} 49,1% der OGIB fanden im Zusammenhang mit TAH/AK statt. Der Anteil der Blutungen unter dem Einfluss von TAH/AK betrug bei den VOGIB 9,1%, bei den NVOGIB 56,2%, bei den MGIB 42,5% und bei den UGIB 59,7%. In allen Gruppen, außer VOGIB, hatten etwa 50% der Patienten TAH/AK eingenommen. Lediglich 9,1% der VOGIB standen im Zusammenhang mit TAH/AK. Patienten mit varikösen Blutungen haben meist infolge ihrer Grunderkrankung eine kompromittierte Blutgerinnung, weshalb man bei diesen Patienten mit der Verordnung von gerinnungshemmenden Substanzen zurückhaltend ist. Bei den NVOGIB haben 56,2% der Patienten TAH/AK eingenommen. TAH/AK (besonders ASS) erhöhen das Risiko für OGIB, da sie die gastrointestinale Schleimhaut schädigen.^{111, 113-117} In der Gruppe MGIB haben 42,5% der Patienten TAH/AK eingenommen. Hier muss die geringe Anzahl an Patienten (n=40) in der Gruppe MGIB berücksichtigt werden, was die repräsentative Aussagekraft aller Zahlen innerhalb dieser Gruppe einschränkt. Über 50% der Patienten, die NSAR einnehmen, haben auch Dünndarmläsionen, wobei nur 10,3% der Patienten mit obskuren gastrointestinalen Blu-

tungen NSAR-assoziierte Läsionen aufweisen.^{69, 118} In anderen Arbeiten lag der Anteil von NSAR-induzierten Dünndarmläsionen bei 71-81,3%. Nicht alle NSAR-induzierten Läsionen führen zwangsläufig zu einer Blutung. Jedoch erhöhen NSAR die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schwerwiegenderen Dünndarmläsionen. Mittlerweile weiß man, dass die Schleimhaut des Dünndarms anfällig für Schädigungen durch NSAR ist.^{119, 120} 59,7% der Patienten mit UGIB haben TAH/AK eingenommen. Dies ist der höchste Anteil von Blutungen unter TAH/AK in unserer Studie. In der Gruppe UGIB waren die ältesten Patienten unseres Patientenkollektivs. Ein Zusammenhang zwischen UGIB und TAH/AK-Einnahme ist bekannt.^{113, 121, 122}

4.3 Epidemiologie

4.3.1 Alter

Das mittlere Alter unserer Studienpopulation betrug 68,7±16 Jahre, der Median lag bei 71 Jahren. In der Literatur wird das mittlere Alter für gastrointestinale Blutungen mit 60,1-77 Jahren angegeben.^{6, 66, 109, 111} Das Durchschnittsalter von Patienten mit gastrointestinalen Blutungen ist zwischen 1984 und 2004 von 69 auf 77 Jahre angestiegen.¹¹¹

Das mittlere Alter der Gruppe OGIB lag bei 67,9 Jahren. In mehreren Studien zur OGIB wurde ein Durchschnittsalter zwischen 60-74,4 Jahren angegeben.^{1, 6, 66, 123-130} Die Inzidenz der OGIB ist bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind, sechsfach erhöht.⁴ Ein Alter über 65 Jahren stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Rezidivblutung oder Tod nach OGIB dar.³⁸

Das mittlere Alter der MGIB lag bei 68,8 Jahren. In der Literatur wird es zwischen 53 und 68 Jahren angegeben.^{40, 119, 131} Patienten mit MGIB scheinen in der Regel etwas jünger zu sein. Eine konkrete Ursache für diese Beobachtung ist nicht bekannt. Es muss aber berücksichtigt werden, dass Studien zur MGIB jeweils nur wenige Patienten umfassen und die Aussagekraft der erhobenen Daten daher eingeschränkt ist.

Patienten mit UGIB (71,0 Jahre) waren älter als Patienten mit OGIB (67,9 Jahre) oder MGIB (68,8 Jahre). In mehreren Studien zur UGIB lag das mittlere Alter der Patienten zwischen 52 und 72 Jahren.^{54, 132-135} Die UGIB trifft vor allem die älteren Patienten. Die Hauptursache für UGIB bilden Divertikel und Angiodysplasien – auch sie kommen gehäuft im Alter vor.^{57, 58, 136}

Patienten, die TAH/AK eingenommen hatten, waren in unserem Kollektiv signifikant älter als Patienten, die keine TAH/AK eingenommen hatten (74,5 vs. 63,6 Jahre; $p < 0,0001$; siehe Abbildung 4). Die kardiologischen und neurologischen Fachgesellschaften empfehlen zur Primär- und Sekundärprävention von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen die Einnahme von TAH und AK. Ebenso werden zunehmend NSAR zur Behandlung von muskuloskelettalen Schmerzen, z. B. im Rahmen degenerativer Erkrankungen verordnet. Die Prävalenz dieser Erkrankungen nimmt im höheren Alter zu, weshalb NSAR, TAH und AK bei älteren Patienten häufiger verschrieben werden.^{5, 66, 108, 124, 128, 137-140}

4.3.2 Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis betrug 1,5:1 (Männer zu Frauen) und war für OGIB und MGIB gleich. Bei der UGIB war die Verteilung annähernd ausgeglichen. Das Risiko, an einer OGIB zu erkranken, ist für Männer höher als für Frauen. In der Literatur wird ein Geschlechterverhältnis von 1-2,5:1 angegeben.^{5, 8, 66, 71, 109, 110, 124, 141, 142} Für die MGIB wird ein Verhältnis von 1-0,5:1-1,28 beschrieben.^{40, 46} Für die UGIB soll das Verhältnis 1,2-2,2:1 betragen.^{54, 70, 143, 144}

4.3.3 Ambulante und nosokomiale Blutungen

73,8% der Blutungen ereigneten sich im außerklinischen (ambulanten) Bereich, nur 26,2% waren nosokomialen Ursprungs. Es fällt auf, dass deutlich mehr nosokomiale Blutungen mit der Einnahme von TAH/AK verknüpft sind. Patienten mit TAH/AK scheinen ein höheres Risiko zu haben, im Krankenhaus eine gastrointestinale Blutung zu erleiden. In der Literatur liegen die Zahlen für ambulant erworbene Blutungen bei etwa 67-82% und für nosokomial erworbene Blutungen bei 3,2-30%.^{3, 4, 6, 8, 54, 145} Das nosokomiale Auftreten einer gastrointestinalen Blutung ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und korreliert mit einem längeren Klinikaufenthalt.^{8, 54} Patienten, die wegen einer anderen Erkrankung im Krankenhaus sind und dort eine gastrointestinale Blutung erleiden, sind zum Zeitpunkt der Blutung bereits krank und geschwächt, weshalb ihr Risiko für einen letalen Verlauf erhöht ist.

4.3.4 Normalstation und Intensivstation

Von den 191 nosokomialen Blutungen ereigneten sich 79,6% auf Normalstation und 20,4% auf der Intensivstation. Bei den OGIB traten Blutungen ohne TAH/AK fast ausschließlich auf Normalstation auf. Nosokomiale MGIB waren immer mit TAH/AK assoziiert. In der Gruppe UGIB war der Anteil von Blutungen auf Normalstation höher als in den Gruppen OGIB und MGIB (UGIB 89,5% vs. OGIB 77,3%, MGIB 66,7%). Die meisten nosokomialen Blutungen traten auf Normalstation auf und waren häufiger mit der Einnahme von TAH/AK vergesellschaftet. Dies kann daran liegen, dass ein Großteil der Patienten auf internistischen Stationen multipel vorerkrankt ist. Man erkennt, dass bei Einnahme von TAH/AK der Anteil von Blutungen auf der Intensivstation zunimmt. Hier werden Patienten, die ohnehin ein erhöhtes Risiko für GIB haben, oft intensivierten gerinnungshemmenden Therapien ausgesetzt, was den höheren Anteil an Blutungen erklären kann.

4.4 Blutungsquellen

4.4.1 Oberer Gastrointestinaltrakt

Im oberen Gastrointestinaltrakt fanden 70,4% aller Blutungen statt. Davon waren 49,1% mit TAH/AK assoziiert. Es wurden 547 Blutungsquellen gefunden, da manche Patienten mehr als eine Blutungsquelle hatten. Die Blutungsquellen verteilten sich folgendermaßen: 34,2% im Ösophagus, 35,1% im Magen und 30,7% im Duodenum.

Im Ösophagus fanden 34,2% der OGIB statt. Die häufigsten Blutungsursachen im Ösophagus waren hämorrhagische Refluxösophagitiden (41,7%), Ösophagusvarizen (33,7%) und Mallory-Weiss-Risse (17,6%). In der Untergruppe mit TAH/AK gab es deutlich weniger Varizenblutungen (10,2% vs. 44,5%). Dafür erhöhte sich die Häufigkeit an hämorrhagischen Refluxösophagitiden (57,6% vs. 34,4%) und blutenden Mallory-Weiss-Rissen (25,4% vs. 14,1%). Varizenblutungen machen etwa 5,7-19% der Ursachen für OGIB aus. Hämorrhagische Ösophagitiden machen 3,9-24% aus. Mallory-Weiss-Läsionen 2,1-8%.^{1, 4, 6, 124, 137, 145, 146} Unter TAH/AK sind hämorrhagische Ösophagitiden in 9,7% der Fälle die Ursache einer OGIB.¹¹⁰

Im Magen traten 35,1% aller OGIB auf. Die mit Abstand häufigste Blutungsquelle war unabhängig von TAH/AK das peptische Ulkus (48,4%). Es folgten Erosionen (15,6%), Angiodysplasien (14,1%) und Tumoren (10,9%). Unter Einnahme von TAH/AK traten

mehr blutende Erosionen (18,5% vs. 11,9%) und Angiodysplasien (14,8% vs. 13,1%) auf. Interessanterweise treten in der Gruppe ohne TAH/AK-Einnahme mehr Tumorblutungen auf (14,3% vs. 8,3%). Diese Beobachtung könnte damit erklärt werden, dass man bei Patienten mit bekannten Tumoren zurückhaltender mit gerinnungshemmenden Substanzen ist. Magenvarizen treten fast nur in der Gruppe ohne TAH/AK auf (17,9% vs. 0,1%).

30,7% der OGIB traten im Duodenum auf. Die einzig relevante Blutungsquelle im Duodenum war das peptische Ulkus (81,5%). Mit TAH/AK lag die Häufigkeit von peptischen Ulcera bei 85,3%, ohne TAH/AK bei 75,8%. Das peptische Ulkus ist mit einer Häufigkeit von 35,7-60,8% die Hauptursache für OGIB.^{4, 6, 137, 145-152} Unter Therapie mit TAH/AK werden Blutungen aus Ulcera ventriculi mit 34,5-42,0% und aus Ulcera duodeni mit 23,9-46,7% beschrieben.^{66, 110}

4.4.2 Mittlerer Gastrointestinaltrakt

Die häufigste Blutungsquelle des Dünndarms waren Angiodysplasien (37,0%), gefolgt von NSAR-assoziierten Ulzera (32,6%) und Schleimhauterosionen (15,2%). Bei Einnahme von TAH/AK stieg die Häufigkeit der Ulzera auf 38,1% an. Die Häufigkeit von Angiodysplasien nahm von 19,0% auf 52,0% zu, die der Erosionen nahm von 19,0% auf 12,0% ab. Bei den Blutungen ohne TAH/AK waren Angiodysplasien die häufigste Blutungsursache (52,0%). NSAR-Läsionen (28,0%) und Erosionen (12,0%) kamen seltener vor als mit TAH/AK. In der Literatur machen NSAR-Läsionen 10,3%, Angiodysplasien 3-80%, Ulzera 13% und Dünndarmtumoren 1% der Ursachen für MGIB aus.^{40, 56, 69}

4.4.3 Unterer Gastrointestinaltrakt

Die häufigsten Blutungsquellen im Dickdarm waren Divertikel (gesamt 30,1%; mit TAH/AK 32,5%; ohne TAH/AK 26,7%). Unter der Einnahme von TAH/AK waren Angiodysplasien (14,6%), NSAR-assoziierte Läsionen (13,8%) und ischämische Läsionen (12,2%) die weiteren häufig vorkommenden Blutungsquellen. Ohne TAH/AK waren NSAR-assoziierte Läsionen (18,6%) und Hämorrhoiden (18,6%) an zweiter Stelle, gefolgt von postinterventionellen Blutungen (11,6%) und ischämischen Läsionen (9,3%). TAH/AK scheinen keinen allzu starken Einfluss auf die Entstehung von Divertikelblutung zu haben. Eine weitere wichtige Blutungsquelle sind NSAR-assoziierte Läsionen (15,8%).

Angiodysplasien bluteten unter TAH/AK häufiger als ohne TAH/AK (14,6% vs. 1,2%). Die Literatur nennt Divertikel mit fast 30% als häufigste Ursache von UGIB. Es wurde ein signifikanter Einfluss von NSAR auf die Häufigkeit von Divertikelblutungen und für Blutungsrezidive nach Divertikelblutungen bei älteren Patienten nachgewiesen. Es folgen arteriovenöse Malformationen (10,3%), ischämische Läsionen (5,5%), M. Crohn (0,7%), Colitis ulcerosa (7,6%), Ulzera (1,4%), Polypen (9%) und bösartige Tumoren (7,6%).^{70, 109} Angiodysplasien haben sehr dünne, verletzbare Gefäßwände, die leicht bluten. Ohne Einnahme von TAH/AK spielen Angiodysplasien keine Rolle. Wird die Gerinnung aber medikamentös eingeschränkt, steigt das Risiko für eine Blutung um mehr als den Faktor 10 an (1,2% auf 14,6%). Tumoren kommen selten vor (mit TAH/AK 4,9%; ohne TAH/AK 4,7%). Postinterventionelle Blutungen kommen in beiden Gruppen ähnlich oft vor (10,6% mit TAH/AK vs. 11,6% ohne TAH/AK). Es handelt sich vor allem um Nachblutungen nach Polypektomie. Nachblutungen stellen die häufigste Komplikation der Polypektomie dar, sind aber insgesamt nur für einen geringen Teil der UGIB verantwortlich und sistieren meist spontan.^{56, 153} Ischämische Läsionen kommen in der Gruppe mit TAH/AK-Einnahme geringfügig häufiger vor (12,2% vs. 9,3%). In der Literatur wird eine Häufigkeit von 6%-18% beschrieben.¹⁵⁴ NSAR-Läsionen kommen ohne TAH/AK häufiger vor (18,6% vs. 13,8%). Das ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass der Einsatz von NSAR bei Patienten, die TAH/AK einnehmen, eher zurückhaltend erfolgt.

4.4.4 Blutungsquellen bei älteren Patienten

25,4% der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen waren älter als 80 Jahre. Davon haben 68,1% TAH/AK eingenommen. Bei diesen Patienten waren die häufigsten Blutungsquellen peptische Ulzera in Magen (16,9%) und Duodenum (23,4%) sowie Divertikelblutungen (13,6%). Bei den Blutungen ohne TAH/AK waren die häufigsten Ursachen hämorrhagische Refluxösophagitiden (25%) und Divertikelblutungen (13,6%), gefolgt von peptischen Ulzera (jeweils 13,2%). Unter Einwirkung von TAH/AK traten etwas mehr Ulkus- und Divertikelblutungen auf, jedoch kaum Refluxösophagitiden. Ösophagusvarizenblutungen (1,3% vs. 4,4%) und UGIB aus NSAR-Läsionen (1,3% vs. 2,9%) spielten bei Patienten über 80 Jahren eine überraschend geringe Rolle. Häufiger als bei jüngeren kamen bei den älteren Patienten hämorrhagische Refluxösophagitiden (12,6% vs. 9,7%), peptische Ulzera in Magen (15,8% vs. 14,3%) und Duodenum (21,1% vs. 20,3%), Angiodysplasien (10,8% vs. 8,9%) und Divertikelblutungen (14,4% vs. 9,9%) vor. Betrachtet man die Pati-

enten, die TAH/AK eingenommen hatten, gesondert, sieht man, dass die peptischen Ulzera auch hier zunahmen (14,3% bzw. 21,1% auf 16,9% bzw. 23,4%). Die Anzahl der Blutungen aus Angiodysplasien war jeweils in der Gruppe mit TAH/AK höher gewesen. Die Zahl der Divertikelblutungen war bei den älteren Patienten unter Einnahme von TAH/AK höher als ohne TAH/AK (13,6% vs. 11,8%) und in beiden Gruppen jeweils höher als in der entsprechenden Untergruppe der Gesamtpopulation (9,7% und 5,9%). Postinterventionelle Nachblutungen kamen bei den älteren Patienten unter TAH/AK deutlich häufiger vor als ohne TAH/AK (5,8% vs. 0%). Hämorrhagische Refluxösophagitiden waren bei älteren Patienten ohne TAH/AK häufiger für Blutungen verantwortlich als mit TAH/AK (25% vs. 7,1%). Diese Beobachtung konnte auch in der Gesamtpopulation gemacht werden (11,3% vs. 8,2%). Ältere Menschen haben eine reduzierte Peristaltik des Ösophagus sowie einen niedrigeren Druck im unteren Ösophagussphinkter, was auch medikamentös (z.B. durch die Einnahme von Kalziumantagonisten) verursacht werden kann. Das begünstigt einen gastroösophagealen Reflux und erklärt die Häufung von hämorrhagischen Refluxösophagitiden bei älteren Patienten. Motilität und die Entleerung des Magens sind meist normal, können aber ebenfalls reduziert sein. Die Schutzfunktion der Magenschleimhaut ist bei älteren Patienten gestört. Hierdurch entstehen häufiger peptische Ulzera. Die Kolonperistaltik ist reduziert, was die Entstehung von Divertikeln begünstigt.¹⁵⁵

4.4.5 Blutungsquellen bei ambulanten und nosokomialen Patienten

73,8% der Blutungen haben außerklinisch begonnen, 36,2% nosokomial. In beiden Gruppen waren peptische Ulzera die häufigste Blutungsquelle (ambulant 24,5% vs. nosokomial 45,1%), wobei in der nosokomialen Gruppe die peptischen Ulzera fast die Hälfte aller Blutungsquellen stellten. In beiden Gruppen traten unter TAH/AK mehr Ulkusblutungen auf (ambulant 28,1% vs. 21,9%; nosokomial 49,7% vs. 27,9%). Varizenblutungen spielten ambulant eine größere Rolle (14,3% vs. 4,4%). Refluxösophagitiden spielten in beiden Gruppen eine ähnliche Rolle (10,0% vs. 9,4%). Divertikelblutungen spielten nosokomial nur eine kleine Rolle (2,9% vs. 9,5%).

4.4.6 Blutungsquellen unter Therapie mit Phenprocoumon

97 Patienten (13,3%) standen zum Zeitpunkt der Blutung unter einer Therapie mit Phenprocoumon. Wir haben diese Patienten je nach INR in Gruppen unterteilt (Gruppe 1: INR <2 ; Gruppe 2: INR 2-3; Gruppe 3: INR 3-4; Gruppe 4: INR >4). Wenn man die Blutungsquellen dieser Gruppen untersucht, fällt auf, dass Ulzera in den Gruppen 1, 2 und 4 prozentual gesehen die häufigste Blutungsursache ausmachten. Je höher die INR, desto größer war auch der Anteil von blutenden Ulzera. Divertikelblutungen bildeten die zweithäufigste Blutungsquelle in den Gruppen 1 und 2, in der Gruppe 3 war sie die häufigste Blutungsquelle mit 40,0%, in der Gruppe 4 kam sie mit 4,2% selten vor. NSAR-assoziierte Läsionen des Dickdarms waren in der Gruppe 3 mit 20,0% eine wichtige Blutungsquelle. In der Gruppe 4 kamen Refluxösophagitiden (12,5%) und Angiodysplasien (29,2%) häufiger vor als in den anderen Gruppen. Die Zahl der Tumorblutungen verdoppelte sich bei Anstieg der INR von unter 2 (8,3%) auf 2-3 (16,2%), spielten aber bei weiter steigender INR keine Rolle mehr.

4.5 Schweregrad der Blutungen

Es gibt keine einheitliche Definition, was einen schweren Verlauf einer gastrointestinalen Blutung kennzeichnet. Wir haben einige Parameter ausgewählt und untersucht, die für einen schweren Verlauf sprechen.

4.5.1 Risikoscores

Verschiedene Risikoscores ermöglichen es, das Mortalitätsrisiko einer gastrointestinalen Blutung abzuschätzen.

Die Patienten mit TAH/AK hatten im RS signifikant höhere Werte als Patienten ohne TAH/AK ($p < 0,001$). Dies bedeutet, dass Patienten mit einer OGIB unter TAH/AK ein höheres Mortalitätsrisiko und ein höheres Rezidivrisiko haben als Patienten, die keine TAH/AK eingenommen haben. Die tatsächliche Mortalität der OGIB war in unserem Kollektiv unter TAH/AK aber geringer als ohne TAH/AK (10,3% vs. 14,9%), allerdings statistisch nicht signifikant. Hierzu scheint die hohe Mortalität der Varizenblutungen, die in der Gruppe ohne TAH/AK stark vertreten waren, beizutragen. Die gleiche Beobachtung wurde

bei der Rezidivrate gemacht (4,8% vs. 7,7%, ebenfalls statistisch nicht signifikant). Betrachtet man die Verteilung unserer Patienten nach ihrem RS fällt auf, dass nur 38 Patienten (7,4%) einen RS ≤ 2 und somit die meisten Patienten einen RS von >2 hatten (mittlerer RS 6,1). Die Aussagekraft des RS ist im Bereich >2 eingeschränkt. Nur im Bereich ≤ 2 (niedriges Risiko) vermag er eine gute Vorhersage von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko zu treffen.¹⁵⁶ Andere Autoren sind der Meinung, dass mithilfe des RS Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko identifiziert werden können, während das Risiko für eine Rezidivblutung nicht adäquat eingeschätzt werden kann.¹⁵⁷ Die Aussagekraft des RS bezüglich der Mortalität ist generell besser als bezüglich des Rezidivrisikos.^{146, 158}

Patienten mit TAH/AK weisen für den GBS keine signifikant höheren Werte auf als Patienten ohne TAH/AK. In unserem Kollektiv hatten TAH/AK keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer endoskopischen Intervention. Während der RS über das Mortalitäts- und Rezidivblutungsrisiko der Patienten Auskunft geben möchte, hat der GBS das Ziel, Patienten zu identifizieren, die ohne eine sofortige endoskopische Intervention ambulant behandelt werden können.^{61, 159} Der GBS korreliert besser mit dem Schweregrad einer OGIB, der Länge des Krankenhausaufenthaltes und der Mortalität als der RS, ohne sich auf den Befund der Endoskopie zu stützen. Außerdem ist er in der Lage, eine valide Auskunft darüber zu geben, ob eine sofortige Therapie notwendig ist.¹²⁹ Etwa 20% der Patienten mit einer OGIB benötigen keine Intervention.⁶¹ Der GBS ist dazu geeignet, auch ohne Endoskopie Patienten mit niedrigem Risiko zu bestimmen, die keiner stationären Aufnahme bedürfen und in die ambulante Behandlung entlassen werden können.⁶² Er kann sowohl die Zahl der Krankenhausaufnahmen als auch die mittlere Verweildauer in der Klinik reduzieren.¹²⁹ Ein GBS von Null benennt mit hundertprozentiger Sicherheit Patienten, die keiner Intervention bedürfen. Bei einem GBS >0 ist das Risiko hoch, sodass die Patienten im Krankenhaus versorgt werden müssen. Der GBS schneidet signifikant besser ab als der präendoskopische RS.¹²⁷ In unserer Studie haben 10/513 (1,9%) Patienten (3 mit TAH/AK, 7 ohne TAH/AK) einen GBS von 0 gehabt. Bei Pang et al. waren es 4,6% gewesen.¹²⁷ Die Mortalität dieser Gruppe betrug bei uns 0% (vs. 12,7% für alle OGIB). Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug für die Patienten mit einem GBS von Null 3,9 Tage und war damit deutlich kürzer als die mittlere Verweildauer der OGIB (12,6 Tage). Ein signifikanter Einfluss von TAH/AK auf den GBS wurde aber nicht gefunden.

4.5.2 Hämoglobinwert

Der mittlere Hämoglobinwert betrug 8,9 g/dl. Den niedrigsten Wert hatte die MGIB zu verzeichnen (7,8 g/dl), den höchsten Wert die UGIB (10,1 g/dl). Bei OGIB lag der mittlere Hämoglobinwert bei 8,7 g/dl. Mit TAH/AK waren die Werte signifikant niedriger als ohne TAH/AK (8,6 g/dl vs. 9,3 g/dl). Dieser Unterschied war in der Untergruppe UGIB am größten (9,1 g/dl vs. 11,4 g/dl). Lanas et al. registrierten in Ihrer Arbeit einen minimalen Hämoglobinwert von 9,51 g/dl bei OGIB und 10,13 g/dl bei UGIB.¹³⁴ Bei Laine et al. lag der minimale Hämoglobinwert bei UGIB bei 7,2 g/dl bzw. 8,5 g/dl und bei der MGIB bei 7,6-8,8 g/dl.^{40, 46, 51, 144} Ein niedriger initialer Hämoglobinwert ist ein Risikofaktor für Mortalität bei OGIB, wenn er auch kein verlässlicher Parameter ist, um das Ausmaß des Blutverlusts abzuschätzen.^{38, 160} Bei Peura et al. hatten 60,9% der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl gehabt. Patienten mit OGIB hatten niedrigere Hämoglobinwerte als Patienten mit UGIB.¹⁰⁹ Der Hämoglobinwert geht als Risikofaktor auch in den GBS ein.⁶¹ Unter Therapie mit TAH/AK besteht also ein signifikant höheres Risiko für einen komplizierten Verlauf.⁸

4.5.3 Transfusionen

52,9% der Patienten benötigten eine Bluttransfusion. Unter Einnahme von TAH/AK wurde signifikant öfter eine Transfusion benötigt als ohne TAH/AK (57,6% vs. 47,9%). Am häufigsten wurden Transfusionen bei der VOGIB (81,8%) benötigt, vor allem ohne TAH/AK (84,3%). Dies kann wieder durch die schweren Varizenblutungen, die in aller Regel nicht unter dem Einfluss einer iatrogenen Gerinnungshemmung ablaufen erklärt werden. Bei den NVOGIB und UGIB hatten signifikant mehr Patienten mit TAH/AK eine Transfusion benötigt. Die wenigsten Patienten mit Transfusionsbedarf gab es in der Gruppe UGIB (38,1%). Bei anderen Autoren lag der Transfusionsbedarf bei gastrointestinalen Blutungen zwischen 26 und 58,2%.^{6, 109, 129, 132, 141} Bei Peura et al. war der Transfusionsbedarf der UGIB ebenfalls niedriger als bei der OGIB (35,5% vs. 63,9%).¹⁰⁹ Bei der MGIB sind Transfusionen in 6-75,9% der Fälle notwendig.^{46, 51, 161}

Im Mittel wurden 1,7 Erythrozytenkonzentrate (EK) pro Patient transfundiert. Bei Einnahme von TAH/AK mussten signifikant mehr EK transfundiert werden als ohne TAH/AK. Bei der VOGIB wurden die meisten EK transfundiert (durchschnittlich 2,5 EK). Die wenigsten Transfusionen gab es bei der UGIB. Die Anzahl der Transfusionen wurde

auch von anderen Autoren als Korrelat für den Schweregrad von gastrointestinalen Blutungen herangezogen.^{61, 159} In anderen Arbeiten wurden nach OGIB 1,5 EK transfundiert, nach MGIB 4,5 EK und nach UGIB 1,3.^{40, 134} Die aktuellen Transfusionsleitlinien empfehlen einen zurückhaltenderen Umgang mit Transfusionen, da sie mit einem höheren Reizdiv- und Mortalitätsrisiko bei gastrointestinalen Blutungen assoziiert sind.¹⁶² Eventuell transfundieren auch wir noch zu häufig, wenn man bedenkt, dass in anderen Studienpopulationen nur etwa ein Viertel der Patienten eine Transfusion erhält.¹²⁹

4.5.4 Intensivaufenthalt

49,6% der Patienten wurden intensivmedizinisch behandelt. Von den Patienten mit VOGIB waren es fast alle (98,7%). In der RUGBE-Studie wurden 22% aller Patienten mit einer OGIB auf einer Intensivstation therapiert, bei uns 57,1%.¹⁴⁶ Den niedrigsten Anteil an intensivpflichtigen Patienten hatte die Gruppe UGIB (31,3%). Mit TAH/AK mussten die Patienten signifikant häufiger intensivmedizinisch behandelt werden (54,0% vs. 44,8%) als ohne TAH/AK. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug 2,1 Tage. Die längste Verweildauer hatten Patienten mit VOGIB (2,6 Tage). Die Verweildauer bei MGIB (1,0 Tage) und UGIB (1,2 Tage) war deutlich kürzer. Bei Blutungen unter TAH/AK war der Aufenthalt auf der Intensivstation signifikant länger (3,0 vs. 1,2 Tage). In der Literatur werden lediglich Angaben zur Verweildauer im Krankenhaus gemacht. Explizite Zahlen zur Verweildauer auf der Intensivstation und zur Häufigkeit von intensivpflichtigen Blutungen wurden nicht gefunden.

4.5.5 Verweildauer im Krankenhaus

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug 11,9 Tage. Für die OGIB betrug sie 12,6 Tage (VOGIB 13,8; NVOGIB 12,4), für die MGIB 13,7 Tage und für die UGIB 9,5 Tage. Die längste Verweildauer hatten Patienten mit NVOGIB und TAH/AK (16,1 Tage), die kürzeste hatten Patienten mit UGIB ohne TAH/AK (6,9 Tage). Bei Einnahme von TAH/AK war die Verweildauer signifikant verlängert (14,6 vs. 9,0 Tage). In einer amerikanischen Studie betrug die Verweildauer im Krankenhaus nach OGIB mit Komplikationen 4,4 Tage, ohne Komplikationen 2,7 Tage.¹⁶³ Andere Autoren berichten von einer Verweildauer nach OGIB von 2-18 Tagen.^{6, 129, 146, 164, 165} Die Dauer des Klinikaufenthaltes bei

OGIB nimmt mit der Höhe des RS zu.¹⁶⁴ Die Dauer des Klinikaufenthaltes hängt in der Regel mit einem schwereren Verlauf zusammen. Durch Anwendung des RS kann die Verweildauer nach OGIB von 7,1 auf 6,3 Tage verkürzt werden.⁶⁰ Eine kürzere Verweildauer führt zum einen zu einer Optimierung des Gewinns, zum anderen können Ressourcen, die durch den verkürzten Aufenthalt eingespart wurden, anderen Patienten mit schwereren Erkrankungen zur Verfügung gestellt werden.⁶⁰ Bei der UGIB wird die Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit von der Blutungsquelle mit 4,8 bis 11,6 Tagen angegeben.^{54, 134, 144}

4.5.6 Rezidivblutungen

Unsere Rezidivrate lag bei 6,2%. Die Bewertung der Rezidivrate ist schwierig und ein häufiges Problem in retrospektiven Untersuchungen zum Thema gastrointestinaler Blutungen, weil sie von der Definition des Begriffs „Rezidiv“ abhängt.⁷ In unserem Kollektiv wurde als Rezidiv gewertet, wenn ein Patient erneut klinische Zeichen einer gastrointestinalen Blutung gezeigt und sich endoskopisch Hinweise auf eine akute oder erneut abgelaufene Blutung aus der vormaligen Blutungsquelle (z.B. Blutkoagel, Sickerblutung) ergeben hatten.

Die höchsten Werte gab es bei der VOGIB (16,9%) und der MGIB (12,5%), die niedrigsten bei der NVOGIB (4,4%) und der UGIB (4,5%). TAH/AK hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss. Trotz des enormen Fortschritts in der Therapie der OGIB sind sowohl die Rezidivblutungsrate als auch die Mortalitätsrate in den letzten Jahren unverändert geblieben.³ Die Rezidivrate wird für die OGIB mit 7,1-13% angegeben.^{6, 109, 141} Noch vor 20 Jahren waren Rezidivraten um 20-30% durchaus üblich.⁶ May et al. beschrieben für die MGIB ein Rezidivrisiko von 42-46%.^{51, 161} Die Einnahme von TAH/AK hat keinen Einfluss auf die Rezidivrate.⁶

4.5.7 Operation

1,4% der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen mussten operiert werden. Von den Patienten mit OGIB waren es 1,6% (NVOGIB 1,8%; VOGIB 0%), aus der Gruppe MGIB 0% und aus der Gruppe UGIB 1,1%. Ein statistisch signifikanter Einfluss von TAH/AK auf die Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie wurde nicht festgestellt. Bei Peura et

al. mussten 7,1% der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen chirurgisch behandelt werden.¹⁰⁹ Für die OGIB werden Operationsraten von 1,6% bis 2% beschrieben.^{6, 166} Die chirurgische Behandlung der akuten OGIB ist angesichts der mittlerweile weitreichenden endoskopischen Möglichkeiten zur Blutstillung und der Einführung der H2RA bzw. der PPI zu einem Mittel der zweiten oder dritten Wahl geworden. Die Häufigkeit chirurgischer Blutstillungen hat insbesondere bei der OGIB stark abgenommen.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ In den siebziger Jahren waren noch OP-Raten von 20% üblich und selbst in den neunziger Jahren lag die Rate chirurgischer Blutstillungen bei der OGIB bei 16%, bei der UGIB lag sie bei 5-8%.^{132, 154, 170} Die postoperative Mortalität der chirurgischen Blutstillung der OGIB wird mit bis zu 30% angegeben.⁶ In unserem Kollektiv lag sie für die NVOGIB bei 50%. Unter Einnahme von TAH/AK stieg die Mortalität von 20% (ohne TAH/AK) auf 100% an (siehe Kapitel 3.4.9.3).

4.5.8 Mortalität

Die Gesamtmortalität lag bei 11,0%. Bei der OGIB betrug sie 12,7%. In der Literatur wird die Mortalität der OGIB mit 3-14% beziffert, wobei bei einzelnen Autoren Werte bis 53% beschrieben werden.^{3-6, 109, 124, 145}

Die Mortalität der MGIB betrug 7,5%. May et al. beschrieben bei Dünndarmblutungen eine Mortalität von 34%, davon 6% an den direkten Folgen der Blutung.⁵¹

Bei der UGIB lag die Mortalität bei 6,8%, in der Literatur wird sie mit 2,2-3,6% beziffert.^{54, 132, 154, 171}

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne TAH/AK wurde nicht festgestellt (10,4% vs. 11,5%). Auch Blatchford et al. machten die Beobachtung, dass die Einnahme von TAH/AK kein Risikofaktor für Mortalität bei der OGIB sind.⁴ Lediglich die UGIB zeigte eine signifikant höhere Mortalität bei Einnahme von TAH/AK (10,5% vs. 1,4%). Diese Patienten waren die ältesten der gesamten Studienpopulation (im Mittel 75,8 Jahre) und 12 Jahre älter als die Patienten mit UGIB ohne TAH/AK (63,8 Jahre). Die Mortalität der gastrointestinalen Blutung nimmt mit dem Alter sehr stark zu (Faktor 113 ab einem Alter >75 Jahren; $p < 0,00001$) und ist bei Männern etwa doppelt so hoch wie bei Frauen.⁴ Außerdem hatten bei den UGIB relativ gesehen mehr Patienten TAH/AK eingenommen als in den anderen Gruppen (59,7% vs. OGIB 49,1% und MGIB 42,5%). Die Pa-

tienten mit UGIB und TAH/AK hatten anders als vermutet weniger Begleiterkrankungen als die entsprechenden Patienten der anderen Gruppen (UGIB 3,5 vs. OGIB 3,9 und MGIB 4,4). Es fällt aber auf, dass die Patienten mit UGIB und TAH/AK in 35,2% unter einer KHK litten (vs. 25% bei OGIB mit TAH/AK). Die häufigsten Todesursachen in dieser Gruppe waren die Pneumonie und der kardiogene Schock gewesen. Man könnte die erhöhte Mortalität also auf die Prävalenz der KHK in dieser Gruppe zurückführen.

4.5.8.1 Mortalität bei Rezidivblutungen

Die Mortalität der Rezidivblutungen betrug 22% und war doppelt so hoch wie die Mortalität aller Blutungen (11%). Ein Einfluss von TAH/AK war nicht zu erkennen. Rezidivblutungen sind immer mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (37% vs. 14%).⁵⁹

4.5.8.2 Mortalität nach chirurgischer Blutstillung

Postoperativ starben lediglich Patienten der Gruppe NVOGIB, die Mortalität betrug 50%. Von diesen Patienten starben alle, die mit TAH/AK behandelt wurden (Mortalität 100% vs. 20% ohne TAH/AK). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die hohe Mortalität dieser Patienten kann nicht auf das Alter zurückgeführt werden, da die Patienten mit TAH/AK deutlich jünger waren (77 vs. 90 Jahre). Die verstorbenen Patienten hatten Blutungen in Magen oder Duodenum gehabt (3 Ulkusblutungen, 1 Tumorblutung). Die Patienten mit TAH/AK hatten ASS, Clopidogrel, NMH oder Phenprocoumon eingenommen, die Gerinnungswerte waren aber im Normbereich. Keiner der Patienten war im hämorrhagischen Schock verstorben. Sie hatten im Mittel 4,7 Begleiterkrankungen gehabt, waren also kränker als der durchschnittliche Patient mit TAH/AK (4,7 vs. 3,8). Vor allem bei nosokomialen Blutungen spielt die Komorbidität eine große Rolle.¹⁷²

4.5.8.3 Mortalität ambulant/nosokomial

Die Mortalität der ambulant erworbenen Blutungen betrug 8,9%, die der nosokomialen 16,8%. Die Mortalität der nosokomialen UGIB lag mit 21,1% um ein Vielfaches höher als die der ambulanten UGIB (2,9%). Auch Longstreth et al. haben eine ungleich höhere Mortalität der UGIB bei nosokomialeem Beginn beobachtet (23,1% vs. 2,4%).⁵⁴ Patienten mit

außerklinischem Blutungsbeginn und letalem Ausgang hatten durchschnittlich 3,0 Begleiterkrankungen gehabt. Bei den nosokomialen Blutungen waren es 3,4 Begleiterkrankungen gewesen. Patienten mit nosokomialen Blutungen waren kränker und hatten daher eine höhere Mortalität.

4.5.8.4 Todesursachen

Die häufigste Todesursache war der hämorrhagische Schock mit 27,5%. Auf Platz zwei stand die Sepsis (22,5%), auf Platz drei das Leberversagen (11,3%). In der Literatur wird berichtet, dass 18,4% der Patienten mit einer Ulkusblutung direkt an den Folgen der Blutung verstarben. 79,7% verstarben, obwohl die Blutung endoskopisch gestillt werden konnte.^{13, 126, 142} Bei der OGIB waren die häufigsten Todesursachen der hämorrhagische (32,3%) und der septische Schock (24,6%). Bei anderen Autoren war der hämorrhagische Schock mit 28,3% ebenfalls die Haupttodesursache, wiederum bei anderen war die Pneumonie führend.^{1, 126} Bei der MGIB lagen Leber- und Nierenversagen mit je 33,3% gleich auf, in einem Fall war die Todesursache unklar. Bei der UGIB waren die Pneumonie und der kardiogene Schock mit je 25% führend. In zwei Fällen (2,5%) war die Todesursache unklar. Bei Nahon et al. war die Todesursache in 10,7% der Fälle unklar.¹²⁶

4.6 Einflussfaktoren auf den Verlauf einer Blutung

In der Literatur sind Alter über 65 Jahre, Schock, schlechter Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, niedriger initialer Hämoglobinwert, Teerstuhl, Transfusionsbedarf, hellrotes Blut in der rektalen Untersuchung, im Erbrochenen oder im nasogastralen Aspirat, Sepsis, erhöhte renale Retentionswerte und erhöhte Leberwerte als Risikofaktoren für die obere gastrointestinale Blutung aufgeführt.³⁸ Weitere Faktoren, die Einfluss auf den Verlauf nehmen, sind chronischer Alkoholabusus, eine Krebserkrankung, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie ein APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II-Score ≥ 11 .^{5, 173, 174} Wir haben uns in der vorliegenden Arbeit auf die Faktoren Alter, TAH/AK, *Helicobacter pylori*, Begleiterkrankungen, Hämoglobinwert und Transfusionsbedarf beschränkt.

4.6.1 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen

4.6.1.1 Monotherapien

69,5% der Patienten mit TAH/AK haben eine Monotherapie eingenommen. ASS war das am häufigsten als Monotherapie eingenommene Medikament (33,2%). 18,2% der Patienten hatten nur Phenprocoumon und 12,8% nur NMH eingenommen. ASS, Clopidogrel, UFH und NMH wurden in allen Gruppen annähernd gleich häufig beobachtet. Phenprocoumon hingegen kam bei der UGIB mit 24,8% häufiger vor als in den anderen Gruppen.

33,2% der Patienten haben ASS eingenommen. In der Literatur wird die Einnahme von ASS bei oberen gastrointestinalen Blutungen mit 18,4-49% angegeben.^{6, 66, 109-111, 125, 128, 175, 176} Die Anzahl von OGIB, die mit ASS assoziiert sind, hat zwischen 1984 und 2004 von 16% auf 48% zugenommen, bei UGIB von 7% auf 40%.¹¹¹ 10,3% der MGIB sind mit der Einnahme von NSAR verknüpft.⁶⁹

2,4% haben Clopidogrel eingenommen. In den Gruppen MGIB (5,9%; 1/17) und UGIB (3,8%; 4/105) lagen die Zahlen etwas höher. 1,4-18,6% der gastrointestinalen Blutungen treten unter Therapie mit Clopidogrel auf.^{6, 66, 110, 175} Der kardioprotektive Nutzen von Clopidogrel muss stets gegen das erhöhte Risiko für gastrointestinale Blutungen abgewogen werden.

18,2% der Patienten haben Phenprocoumon eingenommen. Nur bei UGIB kam Phenprocoumon etwas häufiger vor. 5,4-27,4% der OGIB treten unter Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten auf.^{6, 66, 110, 125, 128, 175} Zwischen 1984 und 2004 hat die Häufigkeit von Warfarin bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen von 4% auf 13% zugenommen.¹¹¹

2,9% der Patienten haben UFH eingenommen. In den Untergruppen bewegte sich die Häufigkeit zwischen 0% bei der VOGIB und 5,9% bei der MGIB. Die Anwendung von Heparin vor einer UGIB ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert.¹³²

12,8% der Blutungen ereigneten sich unter Therapie mit einem NMH. In den Untergruppen bewegte sich der Wert zwischen 0% bei der MGIB und 18,1% bei der UGIB. 5,3-6,2% der OGIB treten unter Therapie mit NMH auf.^{6, 110}

4.6.1.2 Kombinationstherapien

30,5% der Patienten standen zum Zeitpunkt der Blutung unter einer gerinnungshemmenden Kombination von zwei oder mehr Medikamenten. Bei Shimizu et al. lag der Anteil der Kombinationstherapien bei 16,8%, am häufigsten waren Zweifachtherapien beobachtet worden.¹²⁸ Die häufigste gerinnungshemmende Kombination war ASS+Phenprocoumon (6,4%). Ebenfalls häufig waren ASS+NMH (6,1%), ASS+UFH (5,1%) und ASS+Clopidogrel (4,5%). Die Kombination von ASS+Warfarin war in der Literatur mit 1,5-2,4% aufgeführt worden, ASS+Clopidogrel mit 1,2-6,2%^{66, 110, 175}. Dipyridamol war nur in 1,1% der Fälle mit einer Blutung assoziiert. Es kommt nur in Kombination mit ASS vor. Bei Hallas et al. hatten 5,8% der Patienten mit OGIB Dipyridamol eingenommen.⁶⁶ Dreifachtherapien waren mit 16,7% selten. Am häufigsten war die Kombination aus ASS, Clopidogrel und UHF (2,9%). Die Kombination aus Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist wurde nur von 0,3% der Patienten eingenommen (bei Jorgensen et al. 0,9%¹¹⁰). TAH erhöhen das Risiko für OGIB bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen.¹⁷⁷

4.6.1.3 Indikationen für TAH/AK

Die häufigste Indikation zur Einnahme von TAH/AK war mit 38,5% die KHK, an zweiter Stelle folgte Vorhofflimmern mit 28,9%. Die Thromboseprophylaxe war in 19%, eine künstliche Herzklappe in 18,7% die Indikation. Auffällig war, dass bei einem beträchtlichen Anteil (12%) der Patienten keine Indikation ersichtlich war. Diese Patienten hatten fast ausschließlich ASS eingenommen. Es gibt bisher keine sicheren Daten, die den Nutzen von ASS in der Primärprophylaxe belegen.

4.6.2 Helicobacter pylori

Helicobacter pylori spielt eine Rolle in der Genese der Ulkusblutung (siehe 1.1.1.4.4.2). Ein statistisch signifikanter Unterschied im HP-Nachweis bei Patienten mit und ohne TAH/AK wurde bei uns nicht gefunden.

4.6.3 Begleiterkrankungen

Gastrointestinale Blutungen treten bei älteren Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen häufiger auf.^{56, 178} Mehr als 70% der Patienten mit OGIB haben Begleiterkrankungen.^{179, 180} In unserer Studie hatten 88,1% der Patienten mindestens eine Komorbidität. Die Patienten hatten im Mittel 3,0 Begleiterkrankungen, wobei diejenigen, die TAH/AK eingenommen hatten, mehr Begleiterkrankungen hatten als Patienten ohne TAH/AK (3,8 vs. 2,1). Patienten mit TAH/AK waren also schon ohne Blutung kränker als Patienten ohne TAH/AK. Die meisten Begleiterkrankungen hatten Patienten mit MGIB und TAH/AK (4,4), die wenigsten gab es bei der UGIB ohne TAH/AK (1,6). Viele Begleiterkrankungen sowie ein schlechter Gesundheitszustand sind Risikofaktoren für Rezidivblutungen oder Tod im Rahmen von OGIB.^{5, 38, 181, 182} Fast die Hälfte der Patienten mit OGIB haben signifikante Begleiterkrankungen.⁶ Todesfälle bei OGIB sind mit schweren Begleiterkrankungen assoziiert. 83% der Todesfälle bei OGIB sind auf die Komorbidität zurückzuführen.^{145, 164} Die Mortalität der Patienten ohne Begleiterkrankungen war nur halb so hoch wie die von Patienten mit mindestens einer Begleiterkrankung (6,9% vs. 11,5%). Komorbidität wirkt sich auch negativ auf das Rezidivrisiko aus. Sung et al. sind der Meinung, dass die Begleiterkrankungen in die Risikoberechnung mit einbezogen werden sollten, da die meisten Todesfälle nach OGIB nicht direkt mit der Blutung, sondern mit der Komorbidität der Patienten zusammenhängen.^{141, 142, 183} Die Anzahl der Begleiterkrankungen wird von mehreren Autoren als bedeutender Faktor für die Prognose der UGIB genannt.^{184, 185}

4.7 Schlussfolgerung

Gastrointestinale Blutungen verlaufen bei Einnahme von TAH/AK schwerer. Bei Einnahme von TAH/AK ist der Rockall-Score höher, der mittlere Hämoglobinwert niedriger und der Transfusionsbedarf höher als ohne TAH/AK.

Patienten, die unter einer Therapie mit TAH/AK eine gastrointestinale Blutung erleiden, sind häufiger intensivpflichtig und liegen länger auf der Intensivstation und im Krankenhaus, was in Zeiten der Kostenexplosion im Gesundheitswesen von Bedeutung ist.

Keinen statistisch signifikanten Einfluss übten TAH/AK auf die Rate chirurgischer Blutstillungen, das Rezidivrisiko und überraschenderweise die Mortalität aus. Bei der MGIB und vor allem der UGIB lag die Mortalität bei Einnahme von TAH/AK deutlich höher. Lediglich bei der UGIB wurde eine statistische Signifikanz erreicht.

Die Blutungen scheinen schwerer zu verlaufen, weil Patienten mit TAH/AK mehr Begleiterkrankungen und folglich eine schlechtere Ausgangsposition haben als Patienten, die keine TAH/AK einnehmen. Die Mortalität hängt stärker von den Begleiterkrankungen ab als von der Einnahme von TAH/AK. Um die Inzidenz und die Mortalität der gastrointestinalen Blutung zu senken, kommt der Prävention einerseits der Blutungen, andererseits der Begleiterkrankungen, eine herausragende Bedeutung zu.³

Interessant ist, dass die UGIB bei Einnahme von TAH/AK nicht unterschätzt werden darf. Sie hat in diesem Kollektiv die gleiche Mortalität wie die OGIB. Die Patienten, die unter Einnahme von TAH/AK eine UGIB erleiden, waren die ältesten des gesamten Kollektivs und hatten aufgrund der Komorbidität von vornherein ein erhöhtes Risiko für komplizierte Verläufe.

4.8 Limitationen

Es wurden lediglich Patienten erfasst, die eine Endoskopie erhalten hatten. Patienten, die bereits vor dem Eintreffen in der Klinik oder in der Notaufnahme im hämorrhagischen Schock verstorben waren oder z.B. aufgrund eines niedrigen Wertes beim Glasgow-Blatchford-Score vom behandelnden Kollegen der Notaufnahme zur ambulanten Abklärung entlassen worden waren, wurden in unserer Studie nicht erfasst.

Trotz des ursprünglich prospektiven Ansatzes handelt es sich letztlich um eine retrospektive Analyse. Eine prospektive Untersuchung mit Definition von Endpunkten und Nachbeobachtung der Patienten über mindestens 30 Tage wäre sinnvoll. Eventuell ist hier mit einer weiteren Zunahme der Mortalität zu rechnen.⁹

Da MGIB selten sind, wurden hier innerhalb eines Jahres nur wenig Patienten untersucht. Eine über mehrere Jahre oder multizentrisch ausgelegte Studie wäre aufschlussreich, da hier in der Literatur noch nicht sehr viele Daten vorhanden sind.

5. Anhang

5.1 Zusammenfassung

Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und Antikoagulantien (AK) spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der Entstehung von gastrointestinalen Blutungen. Der Nutzen von TAH und AK in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ist klar belegt. Ein wachsender Teil der Bevölkerung steht unter einer Therapie mit einem oder mehreren Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanz. Obere gastrointestinale Blutungen verlaufen unter gerinnungshemmenden Kombinationstherapien deutlich schwerer.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von TAH und AK auf den Verlauf von oberen, mittleren und unteren gastrointestinalen Blutungen näher zu beleuchten. Wir haben postuliert, dass gastrointestinale Blutungen unter einer Therapie mit TAH/AK schwerer verlaufen. Parameter, welche die Schwere der Blutung widerspiegeln, sind der initiale Hämoglobinwert, der Transfusionsbedarf, die Höhe der Risiko-Scores, die Rezidivrate, die Operationsrate, die Mortalität und die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus.

Zusätzlich zur oberen gastrointestinalen Blutung sollten die mittlere und die untere gastrointestinale Blutung beleuchtet werden.

In einer retrospektiven Studie wurden alle 729 Patienten, die im Lauf des Jahres 2010 (Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember) aufgrund einer akuten gastrointestinalen Blutung in unserer Abteilung endoskopiert worden sind, erfasst.

70,4% waren obere, 5,5% mittlere und 24,1% untere gastrointestinale Blutungen. 51,3% der Patienten standen unter einer gerinnungshemmenden Therapie. Diese Patienten hatten einen niedrigeren Hämoglobinwert, höhere Werte bei den Risikoscores, einen größeren Transfusionsbedarf und eine höhere Mortalität. Zudem waren diese Patienten häufiger intensivpflichtig, sie lagen länger auf der Intensivstation und insgesamt länger im Krankenhaus als diejenigen Patienten, die keine gerinnungshemmende Medikation eingenommen hatten.

Besonders die untere gastrointestinale Blutung scheint gefährlicher zu sein, als bislang häufig angenommen. Die Ursache für den schweren Verlauf scheinen jedoch weniger die Medikamente an sich, sondern die Begleiterkrankungen der Patienten zu sein.

5.2	Abkürzungsverzeichnis
ADP	Adenosindiphosphat
AK	Antikoagulanzen
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APC	Argon-Plasma-Coagulation
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BE	Ballonenteroskopie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = chronische obstruktive Lungenerkrankung
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomografie
CYP2C9	Cytochrom-P-450 2C9
DBE	Doppelballonenteroskopie
EK	Erythrozytenkonzentrat
GBS	Glasgow-Blatchford-Score
GIB	gastrointestinale Blutung
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HP	Helicobacter pylori
H2RA	Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten

INR	international normalised ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
mg	Milligramm
MGIB	mittlere gastrointestinale Blutung
MRT	Magnetresonanztomografie
nl	Nanoliter
NMH	niedermolekulares Heparin
n.s.	nicht signifikant
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NVOGIB	nicht-variköse obere gastrointestinale Blutung
OGIB	obere gastrointestinale Blutung
ÖGD	Ösophagogastrroduodenoskopie
ÖVB	Ösophagusvarizenblutung
OP	Operation
OR	odds ratio
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RS	Rockall-Score
s	Sekunden
SD	Standardabweichung
SBE	Singleballonenteroskopie
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer

⁹⁹ Tc	Technetium
TIPSS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UFH	unfraktioniertes Heparin
UGIB	untere gastrointestinale Blutung
VKORC1	Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex-1
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VOGIB	variköse obere gastrointestinale Blutung

5.3 Literaturverzeichnis

1. Ell C, Hagenmuller F, Schmitt W, Riemann JF, Hahn EG, Hohenberger W. [Multi-center prospective study of the current status of treatment for bleeding ulcer in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120:3-9.
2. May A, Albert J, Keuchel M, Moog G, Hartmann D. [Capsule endoscopy for the diagnosis of small bowel diseases. An updated statement by the endoscopy section of DGVS]. *Z Gastroenterol* 2010;48:1384-404.
3. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, Tytgat GN. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9.
4. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997;315:510-4.
5. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995;311:222-6.
6. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-35.
7. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:209-24.
8. Cheng CL, Lin CH, Kuo CJ, Sung KF, Lee CS, Liu NJ, Tang JH, Cheng HT, Chu YY, Tsou YK. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010;55:2577-83.
9. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:859-64.
10. Acosta RD, Wong RK. Differential diagnosis of upper gastrointestinal bleeding proximal to the ligament of Trietz. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:555-66.
11. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:699-718.

12. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988;95:1569-74.
13. Sostres C, Lanas A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:567-81.
14. Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:179-91.
15. van Oijen MG, Dieleman JP, Laheij RJ, Sturkenboom MC, Jansen JB, Verheugt FW. Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:309-13.
16. Peterson WL. The role of acid in upper gastrointestinal haemorrhage due to ulcer and stress-related mucosal damage. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 1:43-6.
17. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
18. Bjorkman DJ, Kimmey MB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. *Dig Dis* 1995;13:119-29.
19. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:126-30.
20. Lanas AI, Remacha B, Esteva F, Sainz R. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology* 1995;109:1124-33.
21. Scheiman JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. *Dig Dis* 1994;12:210-22.
22. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995;141:539-45.
23. Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:149-61.
24. Garcia-Pagan JC, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med*;33:46-54.
25. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Ueda J, Uchida E. Treatment modalities for bleeding esophagogastric varices. *J Nihon Med Sch* 2012;79:19-30.

26. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343-9.
27. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-9.
28. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:85-101.
29. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-9.
30. Harris JM, DiPalma JA. Clinical significance of Mallory-Weiss tears. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2056-8.
31. Knauer CM. Mallory-Weiss syndrome. Characterization of 75 Mallory-weiss lacerations in 528 patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1976;71:5-8.
32. Sugawa C, Benishek D, Walt AJ. Mallory-Weiss syndrome. A study of 224 patients. *Am J Surg* 1983;145:30-3.
33. Probst A, Scheubel R, Wienbeck M. Treatment of watermelon stomach (GAVE syndrome) by means of endoscopic argon plasma coagulation (APC): long-term outcome. *Z Gastroenterol* 2001;39:447-52.
34. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-13.
35. Messmann H, Schaller P, Andus T, Lock G, Vogt W, Gross V, Zirngibl H, Wiedmann KH, Lingenfelser T, Bauch K, Leser HG, Scholmerich J, Holstege A. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective, randomized controlled trial. *Endoscopy* 1998;30:583-9.
36. Bingener J, Gostout CJ. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:721-30.
37. Greenspoon J, Barkun A, Bardou M, Chiba N, Leontiadis GI, Marshall JK, Metz DC, Romagnuolo J, Sung J. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;10:234-9.

38. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-57.
39. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
40. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-53.
41. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007;133:1697-717.
42. Zaman A, Katon RM. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998;47:372-6.
43. Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Fanelli RD, Friis C, Fukami N, Harrison ME, Ikenberry SO, Jain R, Jue T, Khan K, Maple JT, Strohmeyer L, Sharaf R, Dornitz JA. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010;72:471-9.
44. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Takeuchi K, Arakawa T. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008;57:181-7.
45. Peter S, Heuss LT, Beglinger C, Degen L. Capsule endoscopy of the upper gastrointestinal tract -- the need for a second endoscopy. *Digestion* 2005;72:242-7.
46. Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology* 2010;138:1673-1680 e1; quiz e11-2.
47. Li F, Gurudu SR, De Petris G, Sharma VK, Shiff AD, Heigh RI, Fleischer DE, Post J, Erickson P, Leighton JA. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc* 2008;68:174-80.

48. Bandorski D, Irnich W, Bruck M, Kramer W, Jakobs R. Do endoscopy capsules interfere with implantable cardioverter-defibrillators? *Endoscopy* 2009;41:457-61.
49. May A, Nachbar L, Schneider M, Ell C. Prospective comparison of push enteroscopy and push-and-pull enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2016-24.
50. Ell C, May A. Capsule status 2004: what is the outcome in bleeding? Are there really additional indications? *Endoscopy* 2004;36:1107-8.
51. May A, Friesing-Sosnik T, Manner H, Pohl J, Ell C. Long-term outcome after argon plasma coagulation of small-bowel lesions using double-balloon enteroscopy in patients with mid-gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*;43:759-65.
52. Yamamoto H, Ell C, Binmoeller KF. Double-balloon endoscopy. *Endoscopy* 2008;40:779-83.
53. Zaman A, Sheppard B, Katon RM. Total peroral intraoperative enteroscopy for obscure GI bleeding using a dedicated push enteroscope: diagnostic yield and patient outcome. *Gastrointest Endosc* 1999;50:506-10.
54. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:419-24.
55. Barnert J, Messmann H. Management of lower gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:295-312.
56. Hoedema RE, Luchtefeld MA. The management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2010-24.
57. McGuire HH, Jr. Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management. *Ann Surg* 1994;220:653-6.
58. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1998;48:606-17.
59. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
60. Soncini M, Triossi O, Leo P, Magni G, Bertele AM, Grasso T, Ferraris L, Caruso S, Spadaccini A, Brambilla G, Verta M, Muratori R, Attina A, Grasso G. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage before and after the adoption of the Rockall score, in the Italian Gastroenterology Units. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:543-7.

61. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
62. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1404-8.
63. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
64. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
65. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:897-908.
66. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
67. Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:385-94.
68. Bjarnason I, Price AB, Zanelli G, Smethurst P, Burke M, Gumpel JM, Levi AJ. Clinicopathological features of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastroenterology* 1988;94:1070-4.

69. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009;44:879-88.
70. Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, Shirahama N, Sakata Y, Miyahara K, Eguchi Y, Shimoda R, Ogata S, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1047-52.
71. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*;152:1-9.
72. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
73. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-5.
74. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
75. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051-66.
76. Freedman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol* 1992;32:196-209.
77. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:160S-198S.
78. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. N Engl J Med 1986;314:1298-304.
 79. Shikata E, Ieiri I, Ishiguro S, Aono H, Inoue K, Koide T, Ohgi S, Otsubo K. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. Blood 2004;103:2630-5.
 80. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, Grandone E, Margaglione M. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood 2005;105:645-9.
 81. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Simon SR, Krall M, Sittig DF, Ditmer D, Platt R, Soumerai SB. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. Arch Intern Med 2006;166:1009-15.
 82. Visser LE, Penning-van Bees FJ, Kasbergen AA, De Smet PA, Vulto AG, Hofman A, Stricker BH. Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. Thromb Haemost 2002;88:705-10.
 83. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. Circulation 2011;123:1108-15.
 84. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. CMAJ 2007;177:347-51.
 85. van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AA, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AM, Slomp J, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. Thromb Haemost 2004;91:95-101.
 86. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ 2002;325:828-31.
 87. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. J Am Soc Nephrol 2009;20:912-21.

88. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang YX, Hennessy S. Fibrinolytic/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med* 2010;123:151-7.
89. Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:668-73.
90. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9.
91. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2010;57:173-80.
92. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141S-159S.
93. Cheng S, Morrow DA, Sloan S, Antman EM, Sabatine MS. Predictors of initial nontherapeutic anticoagulation with unfractionated heparin in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:1195-202.
94. Colvin BT, Barrowcliffe TW. The British Society for Haematology Guidelines on the use and monitoring of heparin 1992: second revision. BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1993;46:97-103.
95. Hirsh J, van Aken WG, Gallus AS, Dollery CT, Cade JF, Yung WL. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1976;53:691-5.
96. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:340S-380S.
97. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4.
98. Juergens CP, Semsarian C, Keech AC, Beller EM, Harris PJ. Hemorrhagic complications of intravenous heparin use. *Am J Cardiol* 1997;80:150-4.

99. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
100. Al-Yaseen E, Wells PS, Anderson J, Martin J, Kovacs MJ. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:100-2.
101. Hainer JW, Barrett JS, Assaid CA, Fossler MJ, Cox DS, Leathers T, Leese PT. Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Haemost* 2002;87:817-23.
102. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-74.
103. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894-909.
104. Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-65.
105. Schönekäs H. Gastrointestinale Notfälle erkennen und behandeln – Gastrointestinale Blutung. *Bayerisches Ärzteblatt* 2007;118-120.
106. Koop I. Gastroenterologie compact: Alles für Klinik und Weiterbildung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010:548.
107. Gölder S.K. MH. Akute gastrointestinale Blutungen. Notfall und Rettungsmedizin, Springer Verlag 2010 2010:159-172.
108. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1281-98.
109. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997;92:924-8.

110. Jorgensen PW, Calleja EL, Gaso PS, Matarranz del Amo M, Navarro RA, Sanchez JM. Antiagregation and anticoagulation, relationship with upper gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:360-5.
111. Ahsberg K, Hoglund P, Kim WH, von Holstein CS. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1404-15.
112. Silwer L, Lundborg CS. Patterns of drug use during a 15 year period: data from a Swedish county, 1988--2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:813-20.
113. Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med* 1998;105:17S-21S.
114. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-9.
115. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:235-42.
116. James MW, Hawkey CJ. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) damage in the human gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:146-55.
117. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, Sanz M, Montoro M, Sainz R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
118. Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Arakawa T. A prospective, single-blind trial comparing wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol* 2008;43:434-40.
119. Sugimori S, Watanabe T, Tabuchi M, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Koike T, Higuchi K, Arakawa T. Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of anti-rheumatoid arthritis drugs. *Digestion* 2008;78:208-13.
120. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55-9.

121. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832-47.
122. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:990-7.
123. Ellison RT, Perez-Perez G, Welsh CH, Blaser MJ, Riester KA, Cross AS, Donta ST, Peduzzi P. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of helicobacter pylori. Federal Hyperimmune Immunoglobulin Therapy Study Group. *Crit Care Med* 1996;24:1974-81.
124. Klebl F. LJ, Bregenzer N., Tamme W., Schöfer L., Schölmerich J., Messmann H. Charakterisierung der oberen gastrointestinalen Blutung bei Intensivpatienten Risikofaktoren für Mortalität und Letalität der oberen gastrointestinalen Blutung Risikofaktoren für Mortalität und Letalität der oberen gastrointestinalen Blutung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2002;39:233-239.
125. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-8.
126. Nahon S, Pariente A, Nalet B, Hagege H, Latrive JP. Causes of mortality related to peptic ulcer bleeding in a prospective cohort of 965 French patients: a plea for primary prevention. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1902-3.
127. Pang SH, Ching JY, Lau JY, Sung JJ, Graham DY, Chan FK. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1134-40.
128. Shimizu S, Nakamura S, Kishino M, Konishi H, Shiratori K. Role of antithrombotic therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding gastroduodenal ulcers. *Intern Med* 2009;48:631-7.
129. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O, Murray W. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009;373:42-7.

130. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:236-43.
131. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, Giannakouloupoulou E, Alexandrakis G, Kalantzis C, Gabriel P, Kalantzis N. The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2006;38:1127-32.
132. Arroja B, Cremers I, Ramos R, Cardoso C, Rego AC, Caldeira A, Eliseu L, Silva JD, Gloria L, Rosa I, Pedrosa J. Acute lower gastrointestinal bleeding management in Portugal: a multicentric prospective 1-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:317-22.
133. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:78-82.
134. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Pérez-Aisa MA, Pérez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, García S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633-41.
135. Tan KK, Wong D, Sim R. Superselective embolization for lower gastrointestinal hemorrhage: an institutional review over 7 years. *World J Surg* 2008;32:2707-15.
136. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993;88:807-18.
137. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
138. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
139. Visser LE, Graatsma HH, Stricker BH. Contraindicated NSAIDs are frequently prescribed to elderly patients with peptic ulcer disease. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:183-8.
140. Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:97-124, vi.

141. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol* 1995;90:568-73.
142. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*;105:84-9.
143. Poncet G, Heluwaert F, Voirin D, Bonaz B, Faucheron JL. Natural history of acute colonic diverticular bleeding: a prospective study in 133 consecutive patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:466-71.
144. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2636-41; quiz 2642.
145. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, Amouretti M, Gouerou H, Capron MH, Herman H, Colin R. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:175-81.
146. Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol* 2006;12:7779-85.
147. Vellacott KD, Dronfield MW, Atkinson M, Langman MJ. Comparison of surgical and medical management of bleeding peptic ulcers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:548-50.
148. Johnston SJ, Jones PF, Kyle J, Needham CD. Epidemiology and course of gastrointestinal haemorrhage in North-east Scotland. *Br Med J* 1973;3:655-60.
149. Sanders DS, Perry MJ, Jones SG, McFarlane E, Johnson AG, Gleeson DC, Lobo AJ. Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:487-94.
150. Lim CH, Vani D, Shah SG, Everett SM, Rembacken BJ. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2006;38:581-5.
151. Kapur KC, Green JT, Turner RG, Swift J, Srivastava ED, Allison MC. Auditing mortality from upper gastrointestinal haemorrhage: impact of a high dependency unit. *J R Coll Physicians Lond* 1998;32:246-50.

152. Holman RA, Davis M, Gough KR, Gartell P, Britton DC, Smith RB. Value of a centralised approach in the management of haematemesis and melaena: experience in a district general hospital. *Gut* 1990;31:504-8.
153. Rosen L, Bub DS, Reed JF, 3rd, Nastase SA. Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1126-31.
154. Strate LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:643-64.
155. Grassi M, Petraccia L, Mennuni G, Fontana M, Scarno A, Sabetta S, Fraioli A. Changes, functional disorders, and diseases in the gastrointestinal tract of elderly. *Nutr Hosp* 2012;26:659-68.
156. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarcelli A, Manenti F, Rigo GP. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2004;36:271-7.
157. Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NA, Johnston DA, Radin E, Turner M, Fullarton G, Prescott RJ, Palmer KR. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2006;63:606-12.
158. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, Tytgat GN. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999;44:331-5.
159. Chiu PW, Sung JJ. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:425-8.
160. Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, Macgregor H, Menzoian JO, Khuri SF. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion* 2006;46:365-71.
161. Samaha E, Rahmi G, Landi B, Lorenceau-Savale C, Malamut G, Canard JM, Bloch F, Jian R, Chatellier G, Cellier C. Long-term outcome of patients treated with double balloon enteroscopy for small bowel vascular lesions. *Am J Gastroenterol* 2011;107:240-6.
162. Hearnshaw SA, Logan RF, Palmer KR, Card TR, Travis SP, Murphy MF. Outcomes following early red blood cell transfusion in acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:215-24.
163. Adam V BA. Estimates of costs of hospital stay for variceal and non-variceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health* 2008;1-3.

164. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet* 1996;347:1138-40.
165. Romagnuolo J, Barkun AN, Enns R, Armstrong D, Gregor J. Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2007;167:265-70.
166. Clarke MG, Bunting D, Smart NJ, Lowes J, Mitchell SJ. The surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: a 12-year experience. *Int J Surg* 2010;8:377-80.
167. Paimela H, Tuompo PK, Perakyl T, Saario I, Hockerstedt K, Kivilaakso E. Peptic ulcer surgery during the H₂-receptor antagonist era: a population-based epidemiological study of ulcer surgery in Helsinki from 1972 to 1987. *Br J Surg* 1991;78:28-31.
168. Gustavsson S, Kelly KA, Melton LJ, 3rd, Zinsmeister AR. Trends in peptic ulcer surgery. A population-based study in Rochester, Minnesota, 1956-1985. *Gastroenterology* 1988;94:688-94.
169. Fineberg HV, Pearlman LA. Surgical treatment of peptic ulcer in the United States. Trends before and after the introduction of cimetidine. *Lancet* 1981;1:1305-7.
170. Thon K, Ohmann C, Hengels KJ, Imhof M, Roher HD. Peptic ulcer bleeding: medical and surgical point of view. Results of a prospective interdisciplinary multicenter observational study. DUSUK Study Group. *Clin Investig* 1992;70:1061-9.
171. Zuccaro G. Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:225-32.
172. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Chlouverakis GJ, Kouroumalis E. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1215-20.
173. Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT, Boes LP, Rose CM, Bowers JC, Musick BS, Azzouz F, Perkins SM. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2007;167:1291-6.
174. Almela P, Benages A, Peiro S, Anon R, Perez MM, Pena A, Pascual I, Mora F. A risk score system for identification of patients with upper-GI bleeding suitable for outpatient management. *Gastrointest Endosc* 2004;59:772-81.

175. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:784-9.
176. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:749-54.
177. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A. Effect of oral antiplatelet agents on major bleeding in users of coumarins. *Thromb Haemost* 2008;100:1076-83.
178. Potter GD, Sellin JH. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:341-56.
179. Chan HL, Wu JC, Chan FK, Choi CL, Ching JY, Lee YT, Leung WK, Lau JY, Chung SC, Sung JJ. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001;53:438-42.
180. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW, Leong RW, Chan HL, Wu JC, Leung WK, Lee YT, Chung SC, Chan FK. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005;128:1845-50.
181. Cheng HC, Yang HB, Chang WL, Yeh YC, Tsai YC, Sheu BS. Weak up-regulation of serum response factor in gastric ulcers in patients with co-morbidities is associated with increased risk of recurrent bleeding. *BMC Gastroenterol*;11:24.
182. Suk KT, Kim HS, Lee CS, Lee IY, Kim MY, Kim JW, Baik SK, Kwon SO, Lee DK, Ham YL. Clinical outcomes and risk factors of rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Endosc* 2012;44:93-100.
183. Sung JJ, Chan FK, Chen M, Ching JY, Ho KY, Kachintorn U, Kim N, Lau JY, Menon J, Rani AA, Reddy N, Sollano J, Sugano K, Tsoi KK, Wu CY, Yeomans N, Vakil N, Goh KL. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011;60:1170-7.
184. Lin CK, Liang CC, Chang HT, Hung FM, Lee TH. Acute hemorrhagic rectal ulcer: an important cause of lower gastrointestinal bleeding in the critically ill patients. *Dig Dis Sci* 2011;56:3631-7.

185. Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:637-46.

5.4 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Helmut Messmann, meinem ehemaligen Chef und Doktorvater, für die Möglichkeit bei ihm promovieren zu dürfen, den stetigen Druck und die Motivation die Ergebnisse auf Kongressen vorzustellen; meinem ehemaligen Oberarzt, Herrn Dr. Andreas Probst für die hervorragende Betreuung der Arbeit und für die hilfreichen Ratschläge; dem Endoskopie-Team der 3. Medizinischen Klinik des Klinikums Augsburg unter der Leitung von Frau Rita Hieber; Frau Sturm und Frau Geipel von der wissenschaftlichen Bibliothek für die Literaturbeschaffung; allen Kolleginnen und Kollegen der 3. Medizinischen Klinik, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und meine Arbeit in irgendeiner Form unterstützt haben; meinem Schwiegervater Alois Hoehler, für die Korrektur der Arbeit; meiner geliebten Frau Simone, für die immerwährende moralische Unterstützung, aufmunternde Worte, den Freiraum die Arbeit zu schreiben und regelmäßige motivierende Neckereien; meinen Söhnen Jakob und David, die mir gemeinsam mit Simone den nötigen Schub an Motivation dazu gegeben haben, das Angefangene auch zu Ende zu bringen; meinen Eltern Madonna und Albert Eser, die mir auch unter widrigen Umständen dies alles erst ermöglicht haben. Danke!

5.5 Curriculum vitae

Angaben zur Person:

Name: Eser
Vornamen: Peter Albert
Geburtstag: 20. Juni 1980
Geburtsort: Augsburg
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung:

09/1986 - 07/1990 St. Anna Volksschule Augsburg
09/1990 - 06/1999 Peutinger-Gymnasium Augsburg; Abschluss: Abitur

Zivildienst:

08/1999 - 06/2000 OP-Helfer in den Hessing-Kliniken Augsburg

Berufsausbildung:

10/2000 - 09/2002 Vorklinisches Studium an der LMU München
08/2002 Ärztliche Vorprüfung

10/2002 - 09/2005 Klinisches Studium an der LMU München
08/2003 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
08/2005 Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung

10/2005 - 02/2006 1. Tertial des Praktischen Jahres:

Zentralklinikum Augsburg, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

02/2006 - 05/2006 2. Tertial des Praktischen Jahres:

Universitätsklinik von Colombo (Sri Lanka), Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie

05/2006 - 09/2006 3. Tertial des Praktischen Jahres:

Krankenhaus München-Pasing, 1. Medizinische Klinik, Schwerpunkte: Kardiologie und Neurologie auf einer Schlaganfalleinheit

11/2006 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung

12/2006 Approbation durch die Regierung von Oberbayern

Berufliche Tätigkeit:

03/2007 bis 03/2013 3. Medizinischen Klinik, Klinikum Augsburg: Facharztausbildung zum Internisten

seit 04/2013 2. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg: Weiterbildung zum Diabetologen

Hiermit versichere ich, Peter Albert Eser, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Augsburg, Juni 2013

Peter Albert Eser

